

Univerzita Karlova
Pedagogická fakulta
Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Autoimunitní onemocnění a jejich epidemiologie

Autoimmune diseases and their epidemiology

Valerie Chvojová

Vedoucí práce: RNDr. Ing. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na
vzdělávání — Chemie se zaměřením na vzdělávání

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Autoimunitní onemocnění a jejich epidemiologie potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Praha 2020

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce RNDr. Ing. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za jeho pomoc a cenné rady při vypracování bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat rodině a přátelům za jejich podporu a trpělivost.

ABSTRAKT

Bakalářská práce se zabývá problematikou autoimunitních onemocnění, řeší souvislost imunity s autoimunitou, vznik autoimunitní reakce a rozvoj autoimunitních onemocnění. Práce je rešeršního typu, vychází jednak z publikovaných vědeckých článků, jednak z údajů zveřejněných z jednotlivých národních zdravotních ústavů a statistických úřadů. Práce je rozdělena na dvě části, kdy úkolem první části je shromáždit a shrnout aktuální informace o autoimunitních chorobách. Věnuje se především jejich rozdělení, faktorům vzniku, diagnózám, případné léčbě a prevenci. Druhá část se zabývá jejich epidemiologií se zaměřením hlavně na Evropu, ale USA je zde pro srovnání také zařazeno. Z epidemiologických studií vyplývá, že u některých chorob nastává plynulý nárůst prevalence a u některých se tyto hodnoty snížily nebo jsou téměř konstantní. Evropa trpí nejvíce na autoimunitní onemocnění štítné žlázy a v USA trpí nejvíce na revmatoidní artritidu. Ze statistik Českého statistického úřadu (ČSÚ) se zjistilo, že nejvyšší úmrtnost z vybraných autoimunitních onemocnění v ČR je způsobena diabetem mellitus 1. typu. Na závěr se použily zpracované informace z bakalářské práce a vytvořila se webová stránka specializovaná na téma autoimunitních onemocnění, která slouží nejen jako průvodce pro laickou veřejnost, ale i jako učební a výukový materiál pro žáky a učitele.

<https://sites.google.com/view/autoimunitnionemocneni/domovsk%C3%A1-str%C3%A1nka>

KLÍČOVÁ SLOVA

autoimunita, epidemiologie, imunitní reakce, autoprotilátky

ABSTRACT

The bachelor thesis deals with the issue of autoimmune diseases, solves relationship between immunity and autoimmunity, origin of autoimmune reaction and development of autoimmune diseases. The thesis is based on data collection from scientific articles, partly from data published at national health institutes and statistical institutions. The thesis is divided into two parts, where the task of the first part is to collect and summarize current information about autoimmune diseases. It deals mainly with their division, factors of origin, diagnosis, possible treatment and prevention. The second part deals with their epidemiology focusing mainly on Europe, but the USA is also included for comparison. Epidemiological studies show that there is a steady increase in prevalence of some diseases and prevalence of some of them has decreased or is almost constant. Europe suffers the most from autoimmune thyroid diseases and the USA suffer the most from rheumatoid arthritis. Statistics from the Czech statistical office (CZSO) showed that the highest mortality from selected autoimmune diseases in the Czech Republic is caused by diabetes mellitus type 1. In conclusion, there were used information processed from the bachelor thesis to create a website. This website is specialized in the theme of autoimmune diseases and serves as a guide for the lay public, but also as a didactic and teaching material for pupils and teachers.

<https://sites.google.com/view/autoimunitnionemocneni/domovsk%C3%A1-str%C3%A1nka>

KEYWORDS

autoimmunity, epidemiology, immune response, autoantibodies

Obsah

1	Úvod	7
1.1	Cíle práce.....	8
1.2	Metodologie.....	9
2	Role imunitního systému	10
2.1	Klíčové buňky	10
2.1.1	Makrofágy a dendritické buňky.....	11
2.1.2	B-lymfocyty.....	11
2.1.3	T-lymfocyty.....	11
2.1.4	Cytotoxické T-lymfocyty a NK-buňky.....	12
2.2	Adaptivní (specifická) imunitní odpověď	13
2.3	Zajištění správné funkce imunitního systému	13
2.4	Selhání imunitního systému	14
3	Autoimunitní reakce	15
3.1.1	Autoprotilátky.....	15
3.1.2	Potlačení autoimunity	16
4	Autoimunitní onemocnění	18
4.1	Faktory způsobující AIDs	18
4.1.1	Genetika	18
4.1.2	Environmentální spouštěče	19
4.1.3	Hormony	20
4.2	Průběh AIDs	20
4.3	Rozdělení autoimunitních onemocnění.....	21
4.3.1	Systémový lupus erythematosus (SLE)	22
4.3.2	Revmatoidní artritida (RA)	24

4.3.3	Sjögrenův syndrom (SS)	26
4.3.4	Systémová skleróza neboli systémová sklerodermie (SSc)	28
4.3.5	Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD).....	30
4.3.6	Diabetes mellitus 1. typu (T1DM).....	33
4.3.7	Roztroušená skleróza (MS).....	36
4.3.8	Myasthenia gravis (MG)	39
5	Epidemiologie	43
5.1	Prevalence	43
5.1.1	Systémový lupus erythematosus (SLE)	48
5.1.2	Revmatoidní artritida (RA)	51
5.1.3	Sjögrenův syndrom (SS)	52
5.1.4	Systémová skleróza (SSc).....	53
5.1.5	Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD).....	55
5.1.6	Roztroušená skleróza (MS).....	57
5.1.7	Diabetes mellitus 1. typu (T1DM).....	62
5.1.8	Myasthenia gravis (MG)	66
5.1.9	Mortalita.....	68
6	Závěr.....	71
	Seznam použitých informačních zdrojů:.....	73
	Seznam grafů, obrázků a tabulek:.....	94
	Seznam použitých zkratk:.....	95

1 Úvod

Autoimunitní onemocnění si lze jednoduše představit jako výsledek špatné funkce imunitního systému a to na základě nerozpoznání vlastních buněk těla od cizích. Nastává autoimunitní reakce, která vede k progresi autoimunitního onemocnění. Autoimunitní onemocnění se dělí nejčastěji do dvou základních skupin a to na orgánově specifická a nespecifická (Antiochos a Rosen, 2019). Podle nejnovějších výzkumů existuje přes sto různých autoimunitních onemocnění (Generali a Selmi, 2019). Dříve se autoimunitní onemocnění považovala za vzácná, ale podle novějších výzkumů jsou čím dál tím častější (Wang, Wang a Gershwin, 2015). Dnes autoimunitní onemocnění můžeme znát pod přezdívkou choroby moderní doby, neboť se o nich čím dál více ví a hledají se jejich příčiny, možná léčba a prevence.

Bakalářskou práci na toto téma jsem se rozhodla zpracovat, jelikož i v mém okolí se začíná objevovat čím dál více případů výskytu autoimunitních onemocnění. Incidence a prevalence se za posledních 30 let výrazně zvýšily (Lerner, Jeremias a Matthias, 2015). Celková odhadovaná prevalence je 4,5 %, u mužů 2,7 % a u žen 6,4 % (Hayter a Cook, 2012). Díky těmto vysokým procentům prevalence se o problematiku autoimunitních onemocnění začalo více zajímat a je nyní dostatek vědeckých materiálů. Mnoho z nich se nyní zabývá zjišťováním příčin vysoké prevalence právě u žen. Bohužel i přes tento větší počet informací a nových studií se stále objevuje nedostatek vědomostí jak u dospělých, tak u dětí. Proto je tato práce zpracována jako rešerše a hlavně zaměřena na nejaktuálnější informace.

Bakalářská práce se dělí na dvě části a to na první část teoretickou a druhou praktickou. V teoretické části se budu věnovat počátečnímu vzniku autoimunitní reakce, jak souvisí imunita s autoimunitou. Dále se zaměřím na rozdělení, příčinu a vznik autoimunitních chorob, případnou léčbu či jejich řešení, protože mnoho z nich je v dnešní době stále nevyléčitelných. V praktické části budu zpracovávat data, která poslouží ke zjištění epidemiologie autoimunitních onemocnění jak v Evropě, tak i USA. Pomocí zpracování dat z Českého statistického úřadu (ČSÚ) budu zjišťovat, kolik lidí v ČR zemřelo na vybraná autoimunitní onemocnění a na jaké umírají nejvíce.

1.1 Cíle práce

Hlavním cílem práce je přinést a shrnout novější informace týkající se autoimunitních onemocnění. Tyto informace se budou zabývat především aktuálními principy a faktory vzniku autoimunitních onemocnění, jejich rozdělením, diagnózou a posunem v léčbě, jejich epidemiologií a vývojem za poslední dekády.

Dalším cílem je zvýšit informovanost o existenci autoimunitních onemocnění, poukázat na jejich závažnost a informovat o možné prevenci či léčbě. Výstupem tohoto cíle bude vytvoření webové stránky specializované na problematiku autoimunitních onemocnění. Tyto stránky budou cílené na učitele biologie na ZŠ/SŠ a i laickou veřejnost, která se s autoimunitními chorobami setkává poprvé.

<https://sites.google.com/view/autoimunitnionemocneni/domovsk%C3%A1-str%C3%A1nka>

Cílem praktické části práce je zjistit, jaká je epidemiologie autoimunitních onemocnění, zda tyto choroby u evropské populace za poslední dekády narůstají či klesají. Podcílem je zjistit, jaké autoimunitní onemocnění je u evropské populace nejrozšířenější. Tyto výsledky se porovnájí s epidemiologií v USA a vyhodnotí se, jaký světadíl trpí více na určité autoimunitní onemocnění. Zpracováním dat z ČSÚ se zjistí, kolik úmrtí v ČR bylo způsobeno vybranými autoimunitními chorobami mezi lety 2000-2018.

1.2 Metodologie

K vypracování bakalářské práce jsem použila metodu sběru dat hlavně z internetových zdrojů. Data jsem sbírala a seřazovala podle roku vydání, nejlépe aby byly maximálně 5 let staré. Některé základní informace byly dobře popsány i ve starších článcích nebo nověji vydaných e-knihách, proto jsem je také použila. Čerpala jsem především z odborné databáze Web of Science, kde jsem do vyhledávače zadávala klíčová slova jako: autoimunita, autoimunitní reakce, výzkum, autoimunitní onemocnění, imunitní odpověď, B- a T-buňky, epidemiologie, prevalence. Dalším využívaným zdrojem byla vyhledávací služba Google Scholar, kde jsem hledala jednodušeji vysvětlenou problematiku. V databázi OMIM jsem našla jednotlivé kódy k vybraným autoimunitním onemocněním a propojila jsem je hypertextovým odkazem. Ze všech autoimunitních onemocnění jsem si jich vybrala 8 a hlouběji jsem je rozebrala. Tato specifická autoimunitní onemocnění jsem si zvolila proto, že se některá vyskytují nejvíce nebo hojně v epidemiologických studiích. Zároveň jsem si tyto choroby vybrala z důvodu, že bez včasné diagnózy a správné léčby může dojít k fatálním následkům nebo dokonce i k úmrtí a léčba těchto chorob je celoživotní. Na stránce ČSÚ jsem vyhledávala a zpracovávala informace ohledně diabetu mellitus 1. typu a úmrtí českého obyvatelstva na vybraná autoimunitní onemocnění v letech 2000 až 2018.

2 Role imunitního systému

Imunitní systém je navržen tak, aby umožňoval rozlišování mezi vlastními buňkami, tkáněmi a infekčními antigeny a následně tak, aby silné a efektivní mechanismy správně zacílily potenciální patogeny nebo jiné prvky cizí hostiteli za způsobení jejich destrukce (Gershwin, 2018). Primární a nejdůležitější funkcí imunitního systému je tedy ochrana hostitelů před infekčními patogeny (Wang a kol., 2015). Tato ochrana je zprostředkována dvěma typy imunitní odpovědi a to vrozenou imunitní odpovědí a adaptivní neboli specifickou či získanou imunitní odpovědí. Vrozená imunitní odpověď poskytuje prvotní obranu proti běžným mikroorganismům a pro složitější nebo opakující se situace, kdy musí být patogeny v těle eliminovány, se vyvinula adaptivní imunitní odpověď, která poskytuje lepší ochranu před následnými infekcemi (Hillion, Arleevskaya, Blanco a kol., 2019).

Imunitní systém obvykle nereaguje na vlastní antigeny kvůli procesům centrální a periferní imunitní tolerance. Centrální tolerance v brzlíku a kostní dřeni hraje klíčovou roli ve formování homeostázy imunitního systému. Je třeba si uvědomit, že u jinak zdravého jedince jsou lymfocyty s potenciální reaktivitou proti vlastním peptidům negativně vybrány a odstraněny v dřeni brzlíku, aby nedocházelo ke vzniku autoimunitní reakce (Kumar, Saini, Khan, Lele a Prabhakar, 2019; Wang a kol., 2015).

2.1 Klíčové buňky

Všechny zralé buňky hematopoetických a lymfoidních linií pochází z pluripotentních kmenových buněk, které produkují progenitory pro linii specifických buněk. Hematopoetické progenitory dozrávají v buňky erytroidní, granulocytární a monocytární, dělící se na buňky dendritické a megakaryocytické. Lymfoidní progenitory dozrávají v B-buňky, T-buňky, vrozené lymfoidní buňky (ILCs) včetně NK-buněk („přirození zabijáci“). Po narození se vytváří a dozrávají monocyty, granulocyty, dendritické buňky (DCs), erytrocyty, krevní destičky a B- a T-buňky v kostní dřeni. Progenitory T-buněk opouštějí kostní dřeň a diferencují se v $\alpha\beta$ a $\gamma\delta$ T-buňky v brzlíku. Některé NK-buňky se také vyvíjejí v brzlíku (Lewis a Blutt, 2019).

2.1.1 Makrofágy a dendritické buňky

Makrofágy usnadňují udržování homeostázy ve tkáních, a tím zprostředkovávají obranu proti nemocem. Makrofágy patří mezi fagocytující buňky a plní svou roli jako fagocytární buňky prezentující antigen (APCs). Pohlcují invazní patogeny a vylučují cytokiny, které jsou zásadní při adaptivní (specifické) imunitní odpovědi. Dendritické buňky (DCs) jsou rozděleny do několika podtypů podle lokality a migrační cesty sloužící k jejich rozvoji. DCs předkládají antigeny pro naivní T-buňky, které jsou vyžadovány jako první pro aktivaci T-buněk. To zahrnuje interakci mezi T-buňkami a DCs s odvozenými antigenními peptidy od infekčních antigenů, které jsou vázány na molekuly MHC (hlavní histokompatibilní komplex) I. nebo II. třídy (Kim, Shin, Ha, Kim a Kim, 2019). Role DCs při manipulaci s antigeny včetně autoantigenů je považována za kritickou fázi v patogenezi mnoha imunitních a autoimunitních chorob (Perricone a Shoenfeld, 2019; Toubi a Vadasz, 2019).

2.1.2 B-lymfocyty

B-buňky se podílejí na humorální imunitě, ale nyní se ví, že jsou stejně tak důležité i pro buněčnou imunitu. Vzájemně propojují vrozené a adaptivní složky imunitních odpovědí díky jejich schopnosti rychle reagovat na poškození, které je spojeno s molekulárními strukturami a antigenními podněty a také s tvorbou dlouhodobé sérologické paměti. Mají klíčovou roli při imunopatogenezi glomerulonefritidů a v odmítnutí transplantátů. B-buňky mají mnoho dalších funkcí, mezi které patří například sekrece protilátek, produkce cytokinů, prezentace antigenu, aktivace T-buněk. Vylučované protilátky pronikají do extracelulárních prostorů, kde fungují jako ochranná bariéra proti infekci a zároveň zabraňují poškození tkáně při autoimunitní reakci a transplantacích (Hoffman, Lakkis a Chalasani, 2016).

2.1.3 T-lymfocyty

T-buňky se podílejí na buněčné imunitě a to tak, že vyvolávají imunitní odpověď prostřednictvím rozpoznání antigenu. V brzlíku přeskupují T-buňky své specifické antigenové receptory (TCR) a poté exprimují CD3 spolu s TCR na jejich povrch. Tento proces je počáteční aktivací T-buněk (Lewis a Blutt, 2019; Kim a kol., 2019). To umožňuje následnou transdukcí signálu a dochází k mobilizaci T-buněk, které začnou

komunikovat s APCs, v tomto případě s DCs. Funkce T-lymfocytů se mění podle podtřídy T-buněk, které zahrnují pomocné T-buňky (T_h), regulační T-buňky (T_{reg}), paměťové T-buňky (T_m) a cytotoxické T-buňky (CTLs). Každá z těchto typů T-buněk má potenciálně odlišné TCR. Odlišné TCR mají odpovídající molekuly MHC, což je známo jako MHC restrikce. Bez správné kostimulace však nedojde k dostatečné aktivaci T-buněk a to následně způsobuje špatnou funkci imunitního systému (Kim a kol., 2019).

2.1.4 Cytotoxické T-lymfocyty a NK-buňky

Cytotoxické T-lymfocyty (CTLs) a NK-buňky představují dvě odlišné, ale funkčně související linie, které se podílejí na patogenní a nádorové imunitě. Postupy, kterými CTLs a NK-buňky zabíjejí své cílové buňky a produkují imunomodulační cytokiny, jsou podobné. Mechanismy, kterými rozpoznávají své cíle, jsou zřetelně odlišné (Nutt a Huntington, 2019).

CTLs patří k CD8 T-lymfocytům a mají schopnost rozpoznávat nevlastní peptidy v kontextu molekul MHC I. třídy (Nutt a Huntington, 2019). TCR cytotoxických buněk rozpoznává specifické antigenní peptidy navázané na MHC I. třídy na povrchu APCs spolu s molekulami CD8 umístěnými na povrchu T-buněk a společně s TCR. Po aktivaci CTLs dochází k šíření cytotoxinů, jako jsou perforiny, které proniknou do membrány cílové buňky. To u ní vede k aktivaci receptoru k naprogramování buněčné smrti a následně nastane apoptóza. CTLs aktivně odstraňují buňky obsahující specifický antigen, např. viry, rakovinné buňky a další abnormální buňky s patologickou buněčnou povahou (Kim a kol., 2019).

NK-buňky jsou důležité vrozené efektory imunity, mají významnou roli v adaptivní (specifické) imunitní odpovědi a stimulují nebo inhibují odpovědi T-buněk. NK-buňky vykazují vysokou cytotoxicitu a produkci cytokinů (Crouse, Xu, Lang a Oxenius, 2015). Od CTLs se liší tím, že nevyžadují expresi MHC I. třídy k rozpoznání klíčových buněk (Nutt a Huntington, 2019). NK-buňky jsou klíčové pro obranu hostitele proti virům, eliminují nádorové buňky, rychle reagují na náhle změny v hostiteli během infekcí produkcí cytokinů. Vzhledem k rychlému efektorovému potenciálu NK-buněk je regulace jejich aktivity zásadní při ochraně proti autoimunitě (Crouse a kol., 2015).

2.2 Adaptivní (specifická) imunitní odpověď

Jedinečný způsob obrany proti jakémukoliv patogenu a vetřelci, co nepatří do lidského organismu (Sompayrac, 2019). Adaptivní imunitní odpověď je specifická vždy na daný antigen. Dělí se na dva typy a to na adaptivní humorální imunitní odpověď a adaptivní buněčnou imunitní odpověď. Humorální adaptivní imunitní odpověď provádějí B-buňky a buněčnou provádějí T-buňky (Yan, Cao, Heffernan a kol., 2017). T- a B-buňky exprimují vysoce antigenně specifické receptory, konkrétně B-buněčný receptor (BCR) a T-buněčný receptor (TCR). Tyto specifické receptory se rozvíjejí během rekombinace somatického genu. Aktivace adaptivní imunitní odpovědi a následná indukce imunitní paměti v lymfocytech závisí na vrozené imunitní odpovědi, zejména na antigen prezentujících buňkách (APC), jako jsou buňky dendritické (DCs) (Netea, Schlitzer, Placek, Joosten a Schultze, 2019). Reakce probíhá tak, že naivní konvenční T-buňky nesou specifický antigenový receptor a neustále cirkulují v krevním řečišti. Aby byla aktivována naivní T-buňka, vyžaduje dva signály: rozpoznání svého příbuzného antigenu prezentovaného antigen prezentující buňkou (APC) a interakci s kostimulačními molekulami na stejné buňce prezentující antigen (APC). Tuto úlohu mohou plnit pouze profesionální antigen prezentující buňky (pAPC), zejména dendritické buňky (DCs). Po rozpoznání svého příbuzného antigenu vytvoří T-buňky stabilní interakci s DCs. Zahájení adaptivní imunitní odpovědi začíná, když nezralé DCs žijící v tkáních, přijímají peptidy v místě infekce nebo zánětu v přítomnosti signálů poskytnutých vrozeným imunitním systémem (Alexander a Wahl, 2011). Tyto cílové krátké peptidové fragmenty, zvané epitopy, jsou prezentované infikovanými buňkami a pAPC. Pouze B- a T-buňky specifické pro dané epitopy jsou stimulovány infekcí (Yan a kol., 2017).

2.3 Zajištění správné funkce imunitního systému

Hlavním zajištěním správné funkce imunitního systému je udržení tolerance. Tolerance je vrozená vlastnost imunitního systému, která řídí schopnost reagovat na cizí antigeny bez útoku na svého hostitele. U zdravých hostitelů zabraňuje tolerance autoimunitnímu poškození tkání (Peterson a Maltzman, 2019). Tolerance T-buněk je regulována na dvou různých úrovních a to na centrální a periferní toleranci. Centrální tolerance je udržována prostřednictvím negativního selekčního procesu, ve kterém samo-reaktivní thymocyty

podstupují klonální delecí (apoptóze) ve dření brzlíku (Kumar a kol., 2019). Po opuštění brzlíku jsou zralé T-buňky podrobeny sekundární selekci (periferní toleranci), pomocí které je většina samo-reaktivních T-buněk odstraněna nebo označena za anergické (Wang a kol., 2015).

Dalšími důležitými buňkami pro správnou funkci imunitního systému jsou B-buňky. Aktivace B-buněk vede k produkci protilátek různých izotypů (Kaufmann, 2019). B-buňky následně reagují s IgM (imunoglobulin), který je zcela nezávislý na T typu imunitní odpovědi (Zinkernagel, 2005). Pokud nezralé B-buňky exprimují povrchový IgM, který rozpoznává všudypřítomné povrchové antigeny na povrchu buněk, jsou eliminovány procesem známým jako klonální delecce nebo klonální anergie (inaktivace). Samo-reaktivní B-buňky mohou uniknout delecí procesem zvaným editace receptoru. Zralé B-buňky jsou také pod kontrolou periferní tolerance. Je však důležité si uvědomit, že i za přísné kontroly centrální a periferní tolerance může malý počet potenciálně samo-reaktivních lymfocytů unikat do periferie, a to i u jinak zdravých jedinců (Wang a kol., 2015).

2.4 Selhání imunitního systému

Existují dvě hlavní oblasti, ve kterých může u našeho imunitního systému docházet k patologii. Za prvé jsou to syndromy imunitní deficience, u kterých je jedna nebo více složek imunitního systému neschopná reagovat ochranným způsobem na patogen a za druhé vznik autoimunitního onemocnění. Neschopnost odlišit sebe od sebe samého je často označována jako porušení tolerance a ta je základem vzniku autoimunitních onemocnění. Schopnost imunitního systému rozlišovat mezi vlastním a nevlastním je zásadní pro udržení tolerance. Zhroucení tolerance vede k pozitivnímu výběru a aktivaci samo-reaktivních T- a B-buněk, což se odráží vznikem autoimunity. U predisponovaných jedinců může být abnormalita v toleranci umožněna posttranslačními modifikacemi, protože tyto procesy mohou podporovat tvorbu neo- (auto) antigenů (Kumar a kol., 2019; Wang a kol., 2015).

3 Autoimunitní reakce

Autoimunitní reakci můžeme charakterizovat jako nerovnováhu mezi efektorovými a regulačními imunitními odpověďmi, které se nejčastěji vyvíjejí přes stádia iniciace a propagace a často se projevují fázemi rezoluce a exacerbace. Základní mechanismus autoimunity je defektní eliminace nebo kontrola a únik samo-reaktivních T-lymfocytů (Rosenblum, Remedios a Abbas, 2015). Někdy mohou efektorové T-buňky (T_{eff}), specifické na určitý patogenní protein, reagovat za vzniku zkřížení s konkrétním vlastním antigenem. Situace zkřížení se nazývá jako molekulární mimikry. V takovéto situaci mohou vzniklé buňky zacílit na vlastní tkáň a iniciovat autoimunitní reakci uvolněním více vlastních antigenů, a tím dochází ke vzniku zánětu (Alexander a Wahl, 2011). Kromě toho se na vzniku autoimunity, na dysfunkční buněčné imunitě, mohou podílet efektorové molekuly humorální imunity, jako jsou autoprotilátky (Pilli, Zou, Tea, Dále a Brilot, 2017). Bylo objasněno, že autoimunitní reakce narušuje nejen adaptivní imunitní reakce, ale i vrozené imunitní reakce (Perricone a Shoenfeld, 2019). Imunitní odpověď má u autoimunitních onemocnění rysy adaptivní imunitní reakce (obvykle zaměřené proti exogenním antigenům), ale v tomto případě jsou cílem auto-antigeny (Antiochos a Rosen, 2019).

3.1.1 Autoprotilátky

Autoprotilátky jsou po mnoho dekád považovány za diagnostické biomarkery pro více stavů, nejčastěji klasifikovaných jako orgánově specifické nebo orgánově nespecifické autoimunitní onemocnění (Damoiseaux, Andrade, Fritzler a Shoenfeld, 2015). Důležitým faktorem těchto autoprotilátek je to, že každá autoprotilátka je spojena výhradně jen s určitým klinickým příznakem typickým pro daný typ onemocnění. Jako diagnostické biomarkery byly rozpoznány u řady onemocnění pojivové tkáně (CTD), včetně revmatoidní artritidy (RA), systémového lupus erythematosus (SLE), polymyozitidy (PM), dermatomyozitidy (DM), systémové sklerózy (SSc) a dalších systémových autoimunitních onemocnění (Murakami a Mimori, 2019). Nedávné studie prokázaly, že vývoj autoprotilátek se během let u pacientů, u kterých se následně projevilo nějaké autoimunitní onemocnění, časově liší, od nástupu autoimunitní reakce a vzniku klinických příznaků. V případě diabetu mellitus typu 1 (T1DM) dochází při vývoji ostrůvkových buněk k tvorbě

autoprotilátek předcházejících vzniku diabetu a postupem času vznikají další autoprotiátky těchto buněk. Tato zjištění naznačují, že buď musí dojít k překročení určité prahové hodnoty autoprotiátek k poškození tkání před projevením klinických příznaků, nebo je celý proces vývoje onemocnění rozdělen do dvou fází. Jedna fáze je charakteristická produkcí skupiny autoprotiátek a druhá auto-amplifikační tkáňového poškození (Antiochos a Rosen, 2019).

Na 12. mezinárodním workshopu o autoprotiátkách a autoimunitě (IWAA), který se konal v srpnu 2014 v Brazílii v Sao Paulu, se sešlo více než 300 autoimunologů, aby diskutovali o stavu mnoha nových autoprotiátek v klinické praxi a předvíдали další hodnotu autoprotiátek z hlediska predikce, prognózy a prevence autoimunitních chorob (Damoiseaux a kol., 2015).

3.1.2 Potlačení autoimunity

Regulační T-buňky (T_{reg}) jsou ústředním prvkem k udržení tolerance a homeostázy tkání. Termín „regulační T-buňka“ neboli „ T_{reg} “ zahrnuje řadu buněk populace specializované na zajišťování vnější buněčné imunosuprese. Lidské T_{reg} buňky byly původně charakterizovány jako $CD4^+$ T-buňky koexprimující alfa řetězec interleukinového (IL)-2 receptoru. Následně byly T_{reg} buňky přesněji popsány jako $CD4^+$ T-buňky exprimující transkripční faktor FOXP3 u myši a u lidí (Mohr, Atif, Balderas, Gorochoy a Miyara, 2019). Na rozdíl od konvenčních T-buněk, které se podílejí na zvyšování imunitní odpovědi, regulační T-buňky (T_{reg}) tyto odpovědi potlačují. T_{reg} byly určeny jako klíčoví hráči při vyhýbání se autoimunitě a jsou v současné době předmětem intenzivního experimentálního výzkumu (Alexander a Wahl, 2011). Ukázalo se, že T_{reg} řídí samovolně reagující imunitní odpověď potlačením proliferace nebo efektorových funkcí $CD4^+$ / $CD8^+$ T-buněk, B-lymfocytů, NK-buněk a antigen prezentujících buněk (APCs), a tím zachovávají kritickou rovnováhu mezi tolerancí a autoimunitou (Grant, Liberal, Mieli-Vergani, Vergani a Longhi, 2015; Mohr a kol., 2019). Alternativně je podskupina samo-reaktivních tymocytů odchýlena na linii FOXP3 + T_{reg} a migruje na periférii, kde potlačuje autoimunitní odpověď vyvolanou samo-reaktivními efektorovými T-buňkami (T_{eff}), které unikly negativní selekci v brzlíku, a tak pomáhají udržovat periferní toleranci (Kumar a kol., 2019). Markery běžně používané

k definování lidských T_{reg} ve výzkumném prostředí se vyznačují vysokou expresí CD25, FOXP3 pozitivitou a nízkou expresí (negativitou) pro CD127 (Grant a kol., 2015). Vyčerpání T_{reg} je spojeno se snížením až ztrátou funkce tolerance a závažným rozvojem autoimunity a vzniku IPEX (imunitního syndromu dysregulace) (Mohr a kol., 2019). V mnoha případech došlo u pacientů s prokázanými autoimunitními stavy k poškození produkce T_{reg} buněk. Poškození T_{reg} bývá nejčastěji na úrovni numerických a funkčních defektů a také může dojít k jejich přeměně na efektorové buňky při reakci na probíhající zánět (Grant a kol., 2015).

4 Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění (AIDs) jsou charakterizována napadením svých tkání vlastním imunitním systémem těla. Podmínkou pro umožnění tohoto jevu je u predisponovaných subjektů snížení funkce jejich tolerance (Valesini, Gerardi, Iannuccelli a kol., 2015). Když se naruší imunitní tolerance, dochází k zapojení autoprotilátek a samo-reaktivních lymfocytů do zánětu. Tím se vyvíjí klasická nebo patologická autoimunita, která nakonec vede k poškození tkáně a vzniku autoimunitního onemocnění. (Wang a kol., 2015). AIDs můžeme charakterizovat jako heterogenní skupinu poruch imunitního systému v důsledku ztráty tolerance vůči vlastním antigenům. Tyto poruchy mohou být buď orgánově specifické nebo systémové (Amaya-Uribe, Rojas, Azizi, Anaya a Gershwin, 2019).

Předpokládá se, že autoimunitní onemocnění stejně jako mnoho jiných komplexních poruch vznikají kombinací genetických a environmentálních faktorů (Rosenblum a kol., 2015). Autoimunitní onemocnění zahrnují široké spektrum (80 a více) systémových a orgánově specifických onemocnění jako je diabetes typu 1 (T1D), tyreoiditida, systémový lupus erythematosus (SLE), revmatoidní artritida (RA), roztroušená skleróza (MS), ulcerózní kolitida a postihují 3–5 % populace (Kumar a kol., 2019). Řada AIDs, jako je revmatoidní artritida (RA) a systémový lupus erythematosus (SLE), vykazují výraznou převahu u žen s poměry prevalence mezi ženami a muži 2–3: 1, respektive 7–9: 1 (Gualtierotti, Artusi, Vannucchi, Campi, Persani a Meroni, 2019).

Autoimunitní onemocnění jsou přítěž pro náš organismus a kromě způsobení mnoha různě závažných nemocí mohou způsobit i smrt (Antiochos a Rosen, 2019). V dnešní době jsou brány za výrazný klinický problém kvůli jejich chronické povaze související také s vysokými náklady na zdravotní péči a vysokou prevalencí u mladých populací během nejvyššího pracovního a vrcholného reprodukčního období (Rosenblum a kol., 2015).

4.1 Faktory způsobující AIDs

4.1.1 Genetika

Hlavním faktorem při vzniku autoimunity je genetické vybavení jedince. Je důležité vědět, že autoimunita je dědičná zejména u specifických poruch, jako je autoimunitní onemocnění štítné žlázy a systémový lupus erythematosus (SLE), což naznačuje silnější sdílení

genetický vliv na jejich vývoj (Perricone a Shoenfeld, 2019). Epigenetické mechanismy, známé svou schopností regulovat transkripci genu a genomickou stabilitu, jsou klíčoví hráči pro udržení normálního buněčného růstu, vývoje, diferenciaci a hrají klíčovou roli ve vývoji a funkci imunitního systému. Přes poslední desetiletí bylo publikováno rostoucí množství studií, které se snaží vysvětlit korelaci mezi epigenetickými modifikacemi a vývojem autoimunitních poruch. Epigenetické změny, jako je methylace DNA, histonové modifikace a nekódující RNA, se podílejí na patogenezi autoimunitních chorob především regulací genové exprese (Mazzone, Zwergel, Artico a kol., 2019). Například mutací genů AIRE (autoimunitní regulátor) a FOXP3 dochází ke katastrofické dysfunkci v centrální toleranci způsobující autoimunitní polyendokrinní syndrom (APS) a v periferní toleranci způsobující IPEX. Ze všech genů asociovaných s autoimunitními chorobami jsou nejsilnější asociace s alelami HLA, které jsou známy nejdelší dobu (Rosenblum a kol., 2015; Wang a kol., 2015). Novější studie také identifikovaly geny vnímavosti, jiné než HLA, sdílené různými autoimunitními chorobami, jako je například IL23R, IL2RA a další (Long, Yin, Wang, Gershwin a Lu, 2016).

4.1.2 Environmentální spouštěče

Identifikace specifických faktorů prostředí má zásadní význam pro pochopení individuální vnímavosti. Mezi tyto environmentální faktory patří výživa, mikrobiota, infekční procesy a xenobiotika, tabákový kouř, farmaceutická činidla, ultrafialové světlo, rozpouštědla z oxidu křemičitého, znečištěné ovzduší, těžké kovy, vakcíny a implantáty kolagenu či silikonu. Infekční původci jsou dlouhodobě nejvíce studovanými faktory prostředí (Wang a kol., 2015). Infekce viry, bakteriemi, parazity a houbami jsou ideálními spouštěči pro autoimunitu, také kvůli individuální náchylnosti k rozvoji akutních a chronických infekcí (Generali a Selmi, 2019). Je pravděpodobné, že pacienti SLE mají genetickou predispozici k větší citlivosti v případě dlouhodobého vystavení UV záření, a proto nejsou schopni udržet toleranci. UV záření indukuje apoptickou smrt mnoha typů buněk a zvyšuje zátěž jaderných antigenů, zejména pokud nelze mrtvé buňky účinně vyčistit (Rosenblum a kol., 2015). U geneticky predisponovaných jedinců existují vzácné případy autoimunitních reakcí a autoimunitních onemocnění, které byly uspíšené vakcínami, a to mechanismem zvaným molekulární mimikry. U pacientů s aktivním onemocněním je třeba se vakcinacím

vyhnout. Epidemiologické studie prokázaly, že snížené hladiny vitamínu D vedou ke zvýšenému riziku ztráty tolerance, což vede ke vzniku AIDs. Kouření je zdaleka nejuznávanějším rizikovým faktorem, hlavně pro systémový lupus erythematosus (SLE) a revmatoidní artritidu (RA) (Wang a kol., 2015). V potravě jsou potencionálními spouštěči autoimunity lepek, kořeněná jídla, konkrétně kapsaicin, mastné kyseliny, některé nápoje jako je čaj nebo káva. Život v znečištěném prostředí byl nyní uznán za rizikový faktor pro vývoj autoimunity. Naftové výpary indukují autofagii a citrulinaci v normálních lidských bronchiálních epitelálních buňkách. Další znečišťující látkou je bisfenol A, molekula často používaná při výrobě epoxidových pryskyřic a plastů, která, jak se zdá, působí na estrogeny, které se také podílejí na řízení autoimunity (Perricone a Shoenfeld, 2019).

4.1.3 Hormony

Řada AIDs, jako je revmatoidní artritida (RA) a systémový lupus erythematosus (SLE), vykazují výraznou převahu u žen. Změny hladin pohlavních hormonů v séru během těhotenství, kojení po porodu a menopauzy, tak i v případě exogenních pohlavních steroidů, jako jsou perorální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie (HRT), mají velký vliv na život žen. Několik řad důkazů také naznačuje, že kolísání během menstruačního cyklu má vliv na závažnost AIDs (Gualtierotti a kol., 2019). Na možný vznik autoimunity má z hormonů vliv prolaktin, který má zejména imunostimulační účinek inhibováním negativní selekce samo-reaktivních B-lymfocytů. Jeho hyperprolaktinémie je spojena zejména se závažností SLE. Ženy s podezřením na SLE by se měly vyhnout kojení, které může způsobit rozvoj nemoci (Toubi a Vadasz, 2019). Kromě estrogenů a androgenů se na regulaci imunitní odpovědi podílejí i další hormony, neuropeptidy a cytokiny uvolňované buňkami v imunitním neuroendokrinním systému. Narušení této homeostaticko-molekulární rovnováhy může vést k rozvoji autoimunity a patogenezi AIDs (Gualtierotti a kol., 2019).

4.2 Průběh AIDs

Předpokládá se, že všechna AIDs procházejí sekvenčními fázemi: vnímání, iniciace, propagace a rezoluce (regulace). Všechna stádia autoimunitního onemocnění jsou spojena se selháním regulačních mechanismů (Rosenblum a kol., 2015). Fáze vnímání je stav před

onemocněním, ale jsou zde splněny předpoklady pro následující iniciaci, jako je genetická predispozice - zejména dědičnost, která se projevuje narušením imunitní tolerance, špatnou imunoregulací a nastavením prahové hodnoty pro imunitní signalizaci. Fáze iniciace je stav před nástupem klinického onemocnění, ale začínají příznaky autoimunitní reakce, jako je přítomnost některých autoprotilátek. Tato fáze předchází diagnostice klinického fenotypu. Fáze propagace odpovídá nástupu klinického stavu onemocnění, které je charakterizováno specifickými imunitními reakcemi a produkcí autoprotilátek. Vznikem autoimunity následně nastává poškození tkáně (Antiochos a Rosen, 2019). Pacienti v iniciační fázi onemocnění obvykle nevědí o klinických příznacích. Pacienti se vyskytují s klinickým onemocněním během propagační fáze, která je charakterizována samovolným zánětem a poškozením tkáně v důsledku produkce cytokinů, šíření epitopů a narušenou rovnováhou efektorových T_{eff} a T_{reg} buněk. Pacienti v této fázi často trpí recidivující a remitující nemocí v důsledku přetrvávajícího boje mezi patogenními efektorovými odpověďmi a regulací (Rosenblum a kol., 2015). Během propagační fáze již dochází k aktivaci imunoregulačních drah, které mohou vést k inhibici klinického onemocnění a tento stav se nazývá fáze rezoluce neboli regulace. Autoimunitní reakce se vyřeší aktivací buněčných vnitřních inhibičních drah a buněčných vnějších T_{reg} mechanismů, aby se omezily efektorové reakce a obnovila rovnováha mezi T_{eff} T_{reg} buňkami. Je třeba zmínit, že se časová délka mezi nástupem počátečních příznaků, vývojem diagnostického fenotypu a následným projevením nemoci může u každého jedince lišit (Antiochos a Rosen, 2019; Rosenblum a kol., 2015).

4.3 Rozdělení autoimunitních onemocnění

Bylo navrženo mnoho klasifikací pro AIDs, a to i pro stejné autoimunitní onemocnění, které obecně závisí na klinických vlastnostech, sérologii a histopatologii. Nejzákladnější dělení AIDs je charakterizováno podle místa poškození na orgánově specifická a orgánově nespecifická neboli systémová AIDs. Orgánově specifická AIDs vznikají tak, že protilátky a T-buňky reagují na vlastní antigeny lokalizované ve specifické tkáni. Systémová AIDs se vyznačují typickou reaktivitou proti antigenům šířeným v různých tkáních (Wang a kol., 2015). Mezi orgánově specifická AIDs patří např. autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD), diabetes mellitus typu 1 (T1DM), roztroušená skleróza (MS), myasthenia gravis

(MG), primární biliární cirhóza, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, celiakie, autoimunitní chronická hepatitida, vitiligo, psoriáza, alopecie, hemolytická anémie, idiopatická trombocytopenická purpura (ITP), revmatická srdeční choroba, Addisonova choroba a mnoho dalších (Agmon-Levin, Theodor, Segal a Shoenfeld, 2013); Mastrandrea, 2015; Mazzone a kol., 2019). Mezi systémová AIDs patří revmatoidní artritida (RA), systémový lupus erythematosus (SLE), Sjögrenův syndrom (SS), systémová sklerodermie neboli systémová skleróza (SSc), autoimunitní myozitida, dermatomyozitidy (DM), antifosfolipidový syndrom a další (Damoiseaux, Beers a van Paassen, 2019).

4.3.1 Systémový lupus erythematosus (SLE)

4.3.1.1 Charakteristika

SLE ([#152700](#)) je komplexní multisystémové autoimunitní onemocnění charakterizované širokým spektrem zahrnující heterogenní vzorec klinických a sérologických projevů (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020; Pons-Estel, Ugarte-Gil a Alarcón, 2017). Jedná se o složitou interakci narušením apoptotického čištění, up-regulací vrozeného a adaptivního imunitního systému, doplňkovými aktivacemi, imunitními komplexy a zánětem tkáně, který vrcholí vznikem autoimunitního procesu (Fava a Petri, 2019). Kromě infekcí (nejčastěji virem Epstein-Barrové), které mohou vyvolat autoimunitní reakci a následně vznik SLE, jsou dalšími prokázanými spouštěcími faktory prostředí ultrafialové světlo, kouření, léky a doplňky (echinacea, trimethoprim, sulfamethoxazol), oxid křemičitý, rtuť (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020; Fava a Petri, 2019). V posledním desetiletí bylo prokázáno, že více než 80 lokusů s běžnými variantami má potvrzenou asociaci se SLE. Jednou z chromozomálních oblastí, která má nejsilnější asociaci se SLE, je lokus lidského leukocytového antigenu HLA (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020).

4.3.1.2 Průběh a následky onemocnění

Klinický nástup SLE vyžaduje interakci genetické predispozice, precipitátů prostředí, imunologických a hormonálních faktorů. V takovémto permisivním prostředí se spolu s prozánětlivými stimuly, jako jsou interferony typu 1 a jiné cytokiny, ztrácí imunitní tolerance k auto-antigenům (Fava a Petri, 2019). Imunologické abnormality, ke kterým dochází u SLE, vedou k multisystémovému poškození s mnoha různými možnými

klinickými projevy, jako jsou malar vyrážky, kožní léze, fotocitlivost, vředy v ústech, horečka, úbytek na váze, únava, artritida, serozitida, myozitida, nefropatie, kardiovaskulární změny, abdominální bolest, hepatosplenomegalie, normochromní, normocytární nebo hemolytická anémie, leukopenie a trombocytopenie. Mohou se také objevit neurologické nebo psychické projevy, od mírného kognitivního poškození po závažné postižení jako je psychóza, záchvaty a mrtvice (Borba, Funke, Wiens a kol., 2016). Aktivita onemocnění je rozdělena do forem mírných, středních a závažných. Mírné formy onemocnění jsou klinicky stabilní bez života ohrožujících napadení orgánů, projevují se hlavně artritidou nebo mukokutánními lézemi. Pacienti se střední formou choroby mají závažnější projevy jako je kožní vaskulitida nebo perikarditida. Závažná forma choroby je definována jako orgán nebo život ohrožující. Je třeba si uvědomit, že SLE může ovlivnit každý orgán a systém v těle a během fáze vzplanutí je obvykle ovlivněn více než jeden orgán (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020).

4.3.1.3 Diagnóza

Diagnóza SLE je stanovena na základě kombinace typických klinických projevů a pozitivních sérologií (Fava a Petri, 2019). Nejprve se doporučuje screeningový laboratorní test. Pro aktivní SLE je charakteristická rychlá sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein je obvykle normální nebo jen mírně zvýšený. Renální parametry by měly zahrnovat kreatinin v séru. Standardní nebo diferenciální krevní obraz může odhalit cytopenie, jako je trombocytopenie, leukopenie a lymfopenie, tak i další hematologické změny, jako je autoimunitní hemolytická anémie. Důležité je provést i ANA laboratorní test. Pro účely diferenciální diagnostiky je třeba konzultovat s dermatologem biopsii kožních lézí a lézí ústní sliznice (Kuhn, Bonsmann, Anders, Herzer, Tenbrock a Schneider, 2015). Vzhledem k široké heterogenitě klinických projevů se vytvořila klasifikační kritéria. Dnes se používají klasifikační kritéria SLICC, která jsou citlivější, a proto zvláště užitečná při včasné diagnóze (Fava a Petri, 2019). SLE je desetkrát častější u žen než u mužů a asi pětkrát častější u negroidní rasy než u severoevropských lidí (Borba a kol., 2016).

4.3.1.4 Léčba

Současná léčba SLE zahrnuje velký výběr imunosupresivních léčiv, které kromě inhibice zesílené autoimunitní reakce, mohou způsobit širokou řadu nepříznivých vedlejších účinků

(Sharabi a Tsokos, 2020). Výběr imunosupresivních látek je vysoce individualizovaný a závislý na převládajících symptomech, aktivitě a závažnosti SLE, zasažených orgánech a odpovědi na předchozí terapii (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020; Mohamed, Chen, Wu, Liao, Cheng a Lu, 2019). Například glukokortikoidy hrají nezastupitelnou roli v léčbě SLE zahrnující vitální orgány a akutní fázi, cyklofosfamid (CPA) a mykofenolát mofetil (MMF) se používají na léčbu lupusových nefritid a na další závažné formy, methotrexát a azathioprin (AZA) pro středně aktivní SLE a artritidu, hydroxychlorochin pro pacienty s mírným lupusem, lupusovými kožními lézemi a antifosfolipidovým syndromem. Pro léčbu SLE se postupně zavádí stále více nových imunosupresivních látek jako je leflunomid, cyklosporin a takrolimus, které poskytují více možností léčby. Kromě imunosupresivních léčiv existuje také biologická terapie, která cílí na B-buňky (Mohamed a kol, 2019). K dnešnímu dni je nejlogičtější a široce používanou biologickou možností v SLE deplece B-buněk, dosažená přímým vyloučením B-buněk nebo inhibicí přežitých B-buněk (Barcia-Sixto a Isenberg, 2020).

4.3.2 Revmatoidní artritida (RA)

4.3.2.1 Charakteristika

RA ([#180300](#)) je chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění, které může způsobit progresivní poškození kloubů a deformace vedoucí k funkčnímu postižení a následnému snížení kvality života. Chronický zánětlivý stav RA je také spojen s extraartikulárními problémy a zvýšenou úmrtností (Ho, Mok, Cheung, Kwok a Yip, 2019). RA je ovlivněna jak genetickými, tak i environmentálními faktory. Vysoce rizikové genetické pozadí v kombinaci s epigenetickými znaky a vystavením životnímu prostředí vede ke kaskádám událostí vyvolávající synovitidu a následnou destrukci kostí (Calabresi, Petrelli, Bonifacio, Puxeddu a Alunno, 2018). Mezi spouštěče vnějšího prostředí patří kouření, špatná výživa - škodí konzumace alkoholu a příjem červeného masa, obezita, infekce, mikrobiota, oxid křemičitý, některé pesticidy a to hlavně u geneticky predisponovaných jedinců (Croia, Bursi, Suter, Petrelli, Alunno a Puxeddu, 2019). S rizikem a progresí onemocnění je spojeno více než 100 lokusů, z nichž většina zahrnuje imunitní efektorové nebo regulační genové produkty (McInnes a Schett, 2017). Genomové asociační studie (GWAS) a nezávislé replikační studie identifikovaly potenciální geny spojené s RA vnímavostí,

a to zejména geny hlavního histokompatibilního komplexu (MHC), které jsou rozdělené do HLA tříd (Croia a kol., 2019).

4.3.2.2 Průběh a následky onemocnění

RA primárně ovlivňuje synoviální spoj kloubů, což znamená, že rovnováha mezi rozpoznáváním patogenů a vyhýbání se samovolnému útoku je narušena a útoky imunitního systému ničí zdravou tkáň. Při zánětu dochází k přílivu aktivovaných imunitních buněk především B-buněk, T-buněk a fagocytů produkujících zvýšenou hladinu prozánětlivých cytokinů a dalších látek, které vedou k progresivní erozi kloubní chrupavky (Ciechomska, Roszkowski a Maslinski, 2019). Klinický obraz RA je výsledkem úzké interakce mezi buňkami, mediátory, autoprotilátkami a signálními transdukčními cestami vrozeného a adaptivního imunitního systému, které jsou zapojeny v různých stádiích onemocnění (Croia a kol., 2019). RA způsobuje progresivní kloubní destrukci a související komorbiditu v cévních, metabolických, kostních a psychologických doménách (McInnes a Schett, 2017). Pacient s RA obvykle trpí bolestmi a otoky v kloubech rukou a nohou. Otok je primárně v zápěstí, metakarpofalangeálních, metatarzofalangeálních a proximálních interfalangeálních kloubech (Aletaha a Smolen, 2018). V zásadě lze rozlišit tři formy úbytku kostní hmoty, a to lokální erozi kosti, periartikulární a systémovou ztrátu kosti. Zatímco lokální eroze kosti a periartikulární ztráta kosti přímo ovlivňují stavbu kloubů a vedou k narušení správné funkce kloubů, systémová ztráta kosti je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin. Eroze kostí v RA jsou způsobeny resorpcí osteoklastů kostí a zároveň potlačením produkce osteoblastů (Schett, 2017).

4.3.2.3 Diagnóza

Pro určení diagnózy RA se určují klasifikační kritéria (Aletaha a Smolen, 2018). Současná klasifikační kritéria pro RA zahrnují dva různé typy biomarkerů představujících zánětlivé procesy, například C-reaktivní protein (CRP) a rychlost sedimentace erytrocytů (ESR) nebo imunitní procesy včetně výskytu autoprotilátek, jako je revmatoidní faktor (RF) a protilátky proti citrulinovaným proteinům (ACPA) (Nakken, Papp, Bosnes, Zeher, Nagy a Szodoray, 2017). Ve fázi před onemocněním jsou strukturální změny zpočátku vyvolávány indukci osteoklastů resorpčních kostí autoprotilátkami a dále se zhoršují působením prozánětlivých cytokinů. Strukturální poškození je určeno dobou vystavení

zánětlivým cytokinům (McInnes a Schett, 2017). Diagnózu RA lze určit sérologicky (zvýšená hladina RF a ACPA), barevnou Dopplerovou sonografií nebo zobrazením magnetickou rezonancí se zvýšeným gadoliniem, které ukazují expanzi intraartikulární měkké tkáně nebo hypervaskularizaci synoviální membrány. Onemocnění postihuje ženy dva až třikrát častěji než muže a může se projevit v jakémkoliv věku. (Aletaha a Smolen, 2018).

4.3.2.4 Léčba

Včasná diagnóza a okamžitá a účinná terapie jsou rozhodující pro prevenci napadení kloubů, funkčního postižení a nepříznivých, dokonce fatálních následků onemocnění. Současná optimální léčba RA vyžaduje, aby byla adekvátní terapie zahájena do 3–6 měsíců po nástupu onemocnění (Nakken a kol., 2017). Zatímco v současné době neexistuje žádný lék na RA, léčebná strategie má za cíl urychlit diagnostiku a rychle dosáhnout stavu nízké aktivity onemocnění (LDAS). Univerzálně aplikovaná farmakologická terapie nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) a kortikosteroidy prokázala jejich účinnost při zmírnění ztuhlosti a bolesti, ale nezastavují progresi nemoci (Guo, Wang, Xu, Nossent, Pavlos a Xu, 2018). Dnes se používají choroby modifikující antirevmatické léky (DMARD). DMARD je definován jako lék, který narušuje příznaky RA, zlepšuje fyzickou funkci a inhibuje progresi poškození kloubů (Aletaha a Smolen, 2018). Historické DMARD jako auranofin, minocyklin, azathioprin a cyklosporin jsou zřídka začleňovány do moderní terapie. Mezi používané konvenční syntetické DMARD patří methotrexát, leflunomid, sulfasalazin a hydroxychlorochin. Nedávno se objevilo několik biologických DMARD jako je inhibitor TNF, anti-CD20 protilátka (truxima, rixathon), protilátka receptoru IL-6 a další (Guo a kol., 2018).

4.3.3 Sjögrenův syndrom (SS)

4.3.3.1 Charakteristika

SS ([%270150](#)) je chronické autoimunitní revmatické onemocnění charakterizované lymfocytární infiltrací exokrinních žláz a dalších orgánů ve spojení s produkcí různých autoprotilátek v krvi. Ve většině případů se tato porucha vyvíjí zákeřně po dobu měsíců až let. SS je multifaktoriální onemocnění, které ještě není zcela pochopeno (de Paiva a

Pflugfelder, 2020). Stejně jako u většiny autoimunitních chorob jsou do patogeneze SS zapojeny environmentální, hormonální a genetické faktory (Psianou, Panagoulas, Papanastasiou a kol., 2018). Některé polymorfismy v HLA-DR a TNF- α byly identifikovány jako citlivější na rozvoj SS. Faktory prostředí nejsou ještě plně identifikovány (de Paiva a Pflugfelder, 2020). K prevenci patří zákaz kouření, dostatek vitamínu D, vyhýbání se stresovým situacím a virovým nákazám hlavně EBV (Psianou a kol., 2018).

4.3.3.2 Průběh a následky onemocnění

V SS dochází lymfocytární infiltrací slinných a slzných žláz a ukládáním některých typů autoprotilátek zejména anti-SS-A (anti-Ro) a anti-SS-B (anti-La) k chronickému zánětu s následkem xerostomie a keratokonjunktivitidy vznikající sicca syndromem (Psianou a kol., 2018). Zatímco symptomy sicca jsou charakteristickými znaky syndromu, během vývoje nemoci mohou pacienti zažít různé systémové klinické projevy tj. únava, artritida, kožní vaskulitida, hematologické poruchy, plicní intersticiální choroby, selhání ledvin, periferní a centrální neuropatie a poruchy gastrointestinálního traktu (Shen a Suresh, 2017). Mezi charakteristické příznaky patří suché oči, sucho v ústech, únava, muskuloskeletální bolest a otok hlavních slinných žláz (Vivino, 2017). Rozlišujeme od sebe primární Sjögrenův syndrom (pSS) a sekundární Sjögrenův syndrom (sSS), který se vyskytuje jako součást jiných autoimunitních chorob (Stefanski, Tomiak, Pleyer, Dietrich, Burmester a Dörner, 2017). Ve své primární formě pSS nezahrnuje další onemocnění tkáně, zatímco ve své sekundární a běžnější formě sSS představuje spojení zejména s revmatoidní artritidou, systémovým lupusem erythematodes a systémovou sklerózou (Psianou a kol., 2018).

4.3.3.3 Diagnóza

Přítomnost autoprotilátek byla vždy považována za jedno z kritérií pro diagnózu SS. Čtyři autoprotilátky: Anti-Ro / SSA, Anti-La / SSB, ANA a RF byly podrobně studovány z hlediska jejich prevalence a asociace s různými klinickými funkcemi SS a jsou používány k sérologickým testům (Shen a Suresh, 2017; Vivino, 2017). K diagnóze se kromě sérologických testů také používá histologické vyšetření jako je laboratorní biopsie slinných žláz a vyšetření ultrazvukem (Stefanski a kol., 2017; Vivino, 2017).

4.3.3.4 Léčba

V současné době neexistuje žádný lék. Mezi hlavní cíle terapie tedy patří zmírnění symptomů, prevence komplikací, léčba extraglandulárních projevů a výběr pacientů pro imunosupresivní terapii na základě aktivity, rozsahu a závažnosti onemocnění (Vivino, 2017). Algoritmus léčby by se měl zpočátku zaměřit na orální, oční a systémové morbidity (Vivino, Bunya, Massaro-Giordano, a kol., 2019). K léčbě symptomatické úlevy xerostomie patří přiměřená hydratace, vyhýbání se nebo redukce anticholinergních léků a dráždivých látek jako je káva nebo alkohol, pečlivá ústní hygiena a péče o chrup. Alternativní léčba xerostomie je elektrická stimulace lingválního nervu, která zmírňuje sucho v ústech, diskomfort a některé komplikace jako potíže s řečí a spánkem (Psianou a kol., 2018). Léky používané na xerostomii jsou pilokarpin a cevimelin (Vivino a kol., 2019). Léčba symptomatické úlevy xeroftalmie zahrnuje vyhýbání se suchému a kouřovému prostředí, náhražky za slzy bez obsahu konzervačních látek, mastné oční masti, topické kortikosteroidy, kalcineurinové inhibitory a nesteroidní protizánětlivé léky (Psianou a kol., 2018). Léky používané na xeroftalmii jsou lifitegrast, cyklosporin, kapky N-acetylcysteinu a další. Pro léčbu zánětlivé revmatické bolesti se doporučuje použití DMARD v první řadě s hydroxychlorochinem, po kterém následuje zahájení léčby methotrexátem. Dále se používá leflunomid, sulfasalazin, azathioprin, rituximab. Na léčbu renálních projevů a intersticiální plicní nemoci se používají nejčastěji kortikosteroidy (Vivino a kol., 2019). K léčbě centrálních nervových projevů se používají kortikosteroidy a cyklofosfamid; když je cyklofosfamid špatně tolerován nebo neúčinný, jsou použity jiné imunosupresivní, intravenózní imunoglobuliny (IVIG) a plazmaferéza (Psianou a kol., 2018).

4.3.4 Systémová skleróza neboli systémová sklerodermie (SSc)

4.3.4.1 Charakteristika

SSc ([%181750](#)) je heterogenní multisystémové autoimunitní onemocnění charakterizované zánětem, vaskulopatií a fibrózou, které má za následek široké spektrum klinických projevů (Quinlivan, Ross a Proudman, 2020). Postižení kůže je považováno za hlavní rys systémové sklerózy a název sklerodermie znamená ztvrdnutí kůže. Kožní projevy jsou tedy zásadní v počáteční diagnóze (Kucharz a Kopeć-Mędreń, 2017). SSc má nejvyšší

standardizovaný poměr úmrtnosti mezi všemi systémovými revmatickými chorobami (Melissaropoulos, Kraniotis, Bogdanos, Dimitroulas, Sakkas a Daoussis, 2019). SSc má vysokou úmrtnost kvůli vývoji intersticiální plicní choroby a plicní arteriální hypertenze (Furue, Mitoma, Mitoma a kol., 2017). Ačkoliv patogeneze SSc zůstává stále nejasná, jsou určeny mnohočetné genetické, epigenetické a environmentální rizikové faktory vztahující se k nemoci (Marie, 2019). Studie identifikovaly mnoho genů citlivějších na vznik SSc např. geny MHC II. třídy, tak i geny nepatřící do MHC. Geny těchto skupin souvisejí s metabolismem molekul extracelulární matrix, vrozenou imunitou, aktivací makrofágů a funkcí T-buněk (Furue a kol., 2017). K rizikovým faktorům prostředí patří pracovní chemické látky např. krystalický oxid křemičitý v organických rozpouštědlech, fyzikální látky zahrnují ionizující záření, ultrafialové záření, elektrické a magnetické pole, znečištěné ovzduší, infekce (nejčastěji parvovirus B19), těžké kovy (antimon, kadmium, olovo, měď, molybden, paladium, zinek, germanium), lepek a další (Marie, 2019).

4.3.4.2 Průběh a následky onemocnění

Patogeneze SSc není zcela objasněna, ale je jasné, že autoimunita má hlavní roli ve fibrogenních procesech. Na základě rozsahu kožní fibrózy je SSc rozdělena na typ omezené kožní (lcSSc) a difúzní kožní sklerózy (dcSSc). V lcSSc je skleróza kůže omezena na distální část končetin včetně rukou a také obličeje, zatímco u dcSSc se postižení kůže rozšiřuje proximálně k loktům a kolenům (Fischer, Zimovetz, Ling, Esser a Schoof, 2017). Postižení kůže se obvykle vyvíjí v rané fázi onemocnění a předchází Raynaudovu fenoménu. Změny kůže začínají tuhým edémem, po kterém následuje zahušťování kůže vedoucí ke sklerodaktylii. Zúžení prstů a vředy měkkých tkání jsou běžné rysy pozorované u pacientů a jsou výsledkem ischemie způsobené vaskulopatií (Kucharz a Kopeć-Mędreka, 2017). U více než poloviny pacientů s SSc se vyvinulo přidružené intersticiální plicní onemocnění (SSc-ILD). Příznaky SSc-ILD sahají od subklinického plicního postižení po závažné plicní onemocnění postupující k respiračnímu selhání a smrti. U pacientů s SSc je také riziko rozvoje plicní arteriální hypertenze, fibrózy vnitřních orgánů a hypertenzní renální krize (Fischer a kol., 2017).

4.3.4.3 Diagnóza

Včasná diagnóza a včasné zahájení léčby jsou nejdůležitější pro efektivní léčbu SSc. U pacienta je hlavní diagnostické kritérium charakterizováno zhuštěním pokožky prstů obou rukou, které se rozprostírá proximálně k metakarpofalangeálním kloubům. Mezi vedlejší kritéria patří zhuštění pokožky prstů distálně od kloubů metakarpofalangeálních, ale proximálně k proximálním interfalangeálním kloubům; abnormální kapiláry na nehtovém lůžku, kde dochází k makroskopicky viditelnému krvácení na prstech; jizvy na prstech nebo vředy na špičkách prstů způsobené poruchou oběhu prstů, nikoli traumatem nebo jinými příčinami; bazilární plicní fibróza; pozitivita na některou z následujících protilátek: anti-Scl-70 protilátka, anticentromerové protilátka nebo protilátka proti RNA III polymeráze. Charakteristické nálezy SSc se provádějí kapilaroskopií nebo dermoskopií (Asano, Jinnin, Kawaguchi a kol., 2018). SSc je nejčastěji diagnostikována u žen - poměr žen: mužů, 3: 1 až 14: 1 v různých studiích, které jsou ve věku 30 až 50 let (Fischer a kol., 2017).

4.3.4.4 Léčba

Ačkoli léčebné výsledky nejsou uspokojivé, v současné době se používají imunosupresivní látky, jako jsou kortikosteroidy, methotrexát, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil a intravenózní imunoglobulin. Antagonista ETAR a blokáda enzymu konvertujícího angiotensin byly použity k léčbě klinických komplikací spojených s vaskulopatiemi. Injekce botulotoxinu je užitečná pro prevenci Raynaudova fenoménu. Deplece B-buněk rituximabem (anti-CD20 protilátka) zlepšuje funkci plic a zahuštění kůže. K prokázání jsou zapotřebí další klinické studie účinnosti pirfenidonu na fibrózu kůže a plic (Furie a kol., 2017).

4.3.5 Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD)

4.3.5.1 Charakteristika

AITD ([#608175](#)) jsou charakterizovány porušením tolerance imunitního systému vůči antigenům štítné žlázy a jsou nejčastějšími autoimunitními chorobami (Ferrari, Fallahi, Elia a kol., 2019). AITD jsou endokrinní onemocnění způsobená autoimunitní reakcí proti antigenům štítné žlázy na specifickém genetickém pozadí vyvolaném expozicí

environmentálních faktorů (Lopomo a Berrih-Aknin, 2017). Hlavní AITD jsou Gravesova choroba (GD) a Hashimotova tyreoiditida (HT), orgánově specifické autoimunitní nemoci charakterizované lymfocytární infiltrací štítné žlázy s doprovodnými důkazy humorální a buněčné aktivace imunitního systému. U GD vede autoimunitní proces k produkci protilátek štítné žlázy, které vedou k hypertyreóze, zatímco u HT je imunitní odpověď destruktivní, což ve většině případů vede k hypotyreóze (Coppedè, 2017). GD je považována za poruchu spojenou s HLA geny II. třídy (Antonelli, Ferrari, Ragusa a kol., 2020). Faktory prostředí jsou určující pro vznik autoimunitních onemocnění štítné žlázy (AITD) u vnímavých individuí. Faktory prostředí zvyšující AITD jsou zvýšený příjem jódu, selenu, nedostatek vitamínu D, expozice záření z jaderného spadu nebo v důsledku lékařského záření, kouření, mikrobiota, virové infekce hlavně parvovirus B19 (EVB19) a virus hepatitidy C, těžké kovy, chemické kontaminanty, halogenované organochloriny a pesticidy. Polychlorované bifenyly a jejich metabolity a polybromované diethylethery se vážou na transportní proteiny štítné žlázy jako je transthyretin, vytlačují tyroxin a narušují funkci štítné žlázy (Ferrari, Fallahi, Antonelli a Benvenga, 2017). Různé fenotypy AITD jsou často pozorovány u členů stejné rodiny a u pacientů s AITD bylo hlášeno významné zvýšení prevalence některých dalších autoimunitních poruch (Coppedè, 2017).

4.3.5.2 Průběh a následky onemocnění

Receptor hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH-R), peroxidáza štítné žlázy (TPO) a tyreoglobulin (Tg) mají neobvyklé vlastnosti, které přispívají k narušení tolerance. Hormony štítné žlázy ovlivňují několik různých tělesných systémů, a proto se příznaky spojené s GD mohou výrazně lišit a výrazně ovlivnit celkovou pohodu (Antonelli a kol., 2020). Gravesova nemoc se vyvíjí, když patogenní protilátky proti receptoru štítné žlázy (TRAb) stimulují štítnou žlázu a tento proces vede k nadměrné produkci hormonů štítné žlázy. Protilátky jsou produkovány z plazmatických buněk odvozených od B-lymfocytů, které sídlí ve štítné žláze a přilehlých lymfoidních tkáních (Cheetham a Boal, 2019). Časté příznaky GD jsou třes, citlivost na teplo, úbytek na váze i při běžných stravovacích návycích, úzkost a podrážděnost, zvětšení štítné žlázy (struma), změny menstruačních cyklů, erektilní dysfunkce nebo snížené libido, únava, průjem, palpitace a další (Antonelli a kol., 2020).

HT je nejčastější autoimunitní porucha štítné žlázy. Lymfocytární infiltrace zejména T-buněk do štítné žlázy představuje hlavní rys AITD. HT způsobuje chronický zánět štítné žlázy se stavem hypotyreózy u asi 20 až 30 % pacientů (Ragusa, Fallahi, Elia a kol., 2019). Patologie onemocnění zahrnuje tvorbu antithyroidních protilátek, které útočí na tkáň štítné žlázy a způsobují progresivní fibrózu (Mincer a Jialal, 2020). V HT je štítná žláza postupně zničena, což vede ke snížení produkce hormonů štítné žlázy. Mezi příznaky onemocnění patří únava, nárůst hmotnosti, zácpa, zvýšená citlivost na chlad, suchá pokožka, deprese, bolesti svalů a snížení tolerance ke cvičení (Rayman, 2019).

4.3.5.3 Diagnóza

Diagnóza dysfunkce štítné žlázy se provádí měřením hladin hormonů štítné žlázy a TSH (Cheetham a Boal, 2019). V současné době je diagnóza GD založena hlavně na typických klinických projevech hypertyreózy, difúzním zvětšení štítné žlázy v ultrazvuku a pozitivní expresi protilátky proti receptoru thyrotropinu (TRAb), thyroglobulinové protilátky (TGAAb) a protilátky thyrooidní peroxidázy (TPOAb). 70 % pacientů trpící GD má pozitivní TPOAb a TGAAb (Cui, Wang, Liu, Cai, Xu a Yang, 2019). Pokud je přítomen TRAb, naznačuje to, že hypertyreóza odráží základní GD a je nepravděpodobné, že by se v krátkodobém až střednědobém horizontu remitovala, zatímco u nadbytku hormonů štítné žlázy v nepřítomnosti TRAb je pravděpodobnější, že se sám omezí a přejde na normální hodnotu. Pokud je podezření na GD na základě celkového klinického obrazu, ale hodnoty TRAb jsou nízké, může být nápomocná kontrola absorpce izotopů (Cheetham a Boal, 2019). Riziko GD je 5-10krát častější u žen než u mužů ve věku nejčastěji mezi 30 a 60 lety (Antonelli a kol., 2020).

Nejběžnější laboratorní nálezy potvrzující HT ukazují zvýšené hladiny TSH a nízké hladiny tyroxinu (T4) spojené se zvýšenými protilátkami proti tyreoidní peroxidáze (AbTPO) (Mincer a Jialal, 2020). V rané fázi HT však může také existovat klinický projev hypertyreózy s pozitivními hodnotami TGAAb a TPOAb (Cui a kol., 2019). Je to proto, že destrukce buněk štítné žlázy může být přerušovaná (Mincer a Jialal, 2020). Dále se k diagnóze využívá ultrazvuku, na kterém jsou vidět typické rysy HT ((Ragusa a kol., 2019). Ženy jsou častěji postiženy, poměr žena-muž je alespoň 10: 1 (Mincer a Jialal, 2020).

4.3.5.4 Léčba

Antithyroidní léky jsou na prvním místě při léčbě GD v Evropě. Methimazol (MMI), karbimazol a propylthiouracil (PTU) inhibují TPO a blokují syntézu hormonu štítné žlázy (Antonelli, Fallahi, Elia a kol. 2020). Nejvíce používaným lékem u mladých pacientů s GD je karbimazol. Ten je třeba brát pouze jednou denně. Léčba karbimazolem je spojena s řadou vedlejších účinků, které se vyskytují až u 25 % pacientů. Látka propylthiouracil by měla být používána pouze ve výjimečných případech kvůli riziku selhání jater (Cheetham a Boal, 2019). Ablativní terapie, ať už radioaktivním jodem nebo chirurgickou tyreoidektomií, může způsobit hypotyreózu a vede k celoživotní náhradě hormonu štítné žlázy. Radioaktivní jód byl v posledních desetiletích hojně používán, protože poskytuje úlevu od příznaků hypertyreózy během několika týdnů. Chirurgické odstranění štítné žlázy se obvykle provádí u pacientů s velkou strumou, u žen, které si přejí otěhotnět a u pacientů, kteří nechťejí brát antithyroidní léky nebo vyzkoušet radioaktivní jod (Antonelli a kol., 2020).

Základem léčby hypotyreózy u HT je náhrada hormonu štítné žlázy (Mincer a Jialal, 2020). Léčba hypotyreózy slouží k potlačení příznaků, ale nemoc nevyléčí (Ragusa a kol., 2019). Léčivem je titrovaný levotyroxin sodný (L-T4) podávaný orálně, který se bere každý den. Neměl by se podávat s doplňky železa a vápníku. Nejlépe se užívá brzy ráno na lačný žaludek pro optimální absorpci. U pacientů s kardiovaskulárními chorobami a u starších pacientů by měly být použity nižší dávky (Mincer a Jialal, 2020). Terapii syntetickým L-T4 musí pacient užívat po celý život. Různé formy L-T4 jsou nyní na trhu, např. tablety, tekuté roztoky nebo tobolky z měkkého gelu. Zatímco L-T4 v tabletě jsou nejvíce předepisovány pro léčbu hypotyreózy, nedávné studie naznačují, že tekuté přípravky nebo tobolky z měkkého gelu mohou být použity k léčbě hypotyreózy u pacientů s malabsorpcí (Ragusa a kol., 2019).

4.3.6 Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)

4.3.6.1 Charakteristika

T1DM ([#601942](#); [#600320](#)) je chronické autoimunitní onemocnění charakterizované zvýšenou hladinou glukózy v krvi (hyperglykemií), která je způsobena nedostatkem inzulínu, ke kterému dochází v důsledku ztráty β -buněk ostrůvků pankreatu (Katsarou,

Gudbjörnsdottir, Rawshani a kol., 2017). U přibližně 90 % pacientů se vyvinul T1DM jako výsledek autoimunitní destrukce β -buněk (typu 1A), což se projevilo přítomností cirkulujících autoprotilátek proti auto-antigenům ostrůvkových buněk. Malé procento postižených pacientů (<10 %) je klasifikováno jako typ 1B, který nemá důkaz přítomnosti autoimunity a patogeneze a tyto případy jsou považovány za idiopatické. (Redondo, Steck a Pugliese, 2018). T1DM je polygenní onemocnění, které je ovlivněno faktory prostředí (Katsarou a kol., 2017). Mezi faktory prostředí ovlivňující vznik T1DM patří virová infekce (hlavně enteroviry a rubeola), mikrobiomová nerovnováha, toxiny (chemikálie a mykotoxiny ve vodě a potravě), nedodržování diety, očkování, komenzální mikroorganismy a paraziti, nedostatečný příjem omega-3 mastných kyselin a vitamínu D, stres a další (Cerna, 2020; Paschou, Papadopoulou-Marketou, Chrousos a Kanaka-Gantenbein, 2018). Hlavními genetickými rizikovými faktory jsou geny HLA II. třídy (HLA-DQ a DR) na chromozomu 6. Po HLA oblasti má inzulinový gen (INS) na 11. chromozomu nejsilnější asociaci s T1DM a podle GWAS je s touto chorobou spojeno více než 50 lokusů (Redondo a kol., 2018).

4.3.6.2 Průběh a následky onemocnění

Nástup příznaků T1DM je výsledkem interakce predispozičních genetických faktorů s expozicemi v životním prostředí, což vede k autoimunitnímu útoku na β -buňky zprostředkovanému T- a B-buňkami (Redondo a kol., 2018). Díky vzájemným interakcím mezi T- a B-buňkami může docházet k tvorbě autoprotilátek zaměřených na ostrůvky pankreatu. Charakteristické autoprotilátky spojené s T1DM jsou ty, které cílí na inzulín, např. 65 kDa dekarboxyláza kyseliny glutamové (GAD65), protein asociovaný s inzulinomem 2 (IA2) nebo zinkový transportér 8 (ZNT8) (Katsarou a kol., 2017). Autoprotilátkové odpovědi na alespoň 2 ostrůvkové antigeny definují první fázi T1DM. V tomto okamžiku jsou remise vzácné. Stupeň 2 T1DM je definován přítomností 2 nebo více ostrůvkových autoprotilátek a dysglykemií tj. abnormalit metabolismu glukózy, které dosud nesplňují kritéria diabetu. Fáze 3 se vyvíjí, když jsou překročeny stanovené glykemické prahy pro diagnostikovaný diabetes (Redondo a kol., 2018). U T1DM se původně věřilo, že se vyvíjí hlavně během dětství nebo dospívání, ale nyní je známo, že se může rozvíjet po celou dobu života a to i u jedinců ve věku 80 let. Správná identifikace

T1DM je nesmírně důležitá, protože pacienti potřebují okamžitou inzulinovou terapii, aby dosáhli optimálního glykemického účinku a aby se zabránilo nástupu diabetické ketoacidózy, která je spojena se zvýšeným rizikem úmrtí. Proto je důležité, aby se včasnou léčbou oddálily mikrovaskulární a makrovaskulární komplikace. Navíc pokud hladiny glukózy v krvi nejsou řádně regulovány a nejsou včas korigovány, nastává srdeční onemocnění, onemocnění ledvin, slepota a poškození nervů (Janež, Guja, Mitrakou a kol., 2020).

4.3.6.3 Diagnostika

Diagnostika diabetu je založena na koncentraci glukózy v krvi nalačno nad 7,0 mmol / l (126 mg / dl). Náhodná koncentrace glukózy v krvi vyšší než 11,1 mmol / l (200 mg / dl) se symptomy nebo abnormálním výsledkem orálního testu tolerance glukózy potvrzuje T1DM. Diagnostika diabetu může být také stanovena na základě koncentrace glykovaného hemoglobinu (HbA1c) nad 48 mmol / mol (6,5 %). Jelikož progresse dysglykémie může být u pacientů s T1DM rychlá a HbA1c pro diagnostiku je méně citlivý, používá se více stanovení glukózy v krvi (DiMeglio, Evans-Molina a Oram, 2018). Klasické příznaky hyperglykémie jsou obvykle rychlé a rapidní zejména u malých dětí a zahrnují polyurii, polydipsii, hubnutí, abdominální příznaky, bolesti hlavy a ketoacidózu. Většina (>95 %) nově diagnostikovaných pacientů vyhledala lékařskou péči kvůli těmto příznakům, menšina je diagnostikována rutinním screeningem glukózy nebo detekcí autoprotilátek. Základními kameny rozpoznání choroby jsou inzulinopenie, klasické příznaky T1DM a důkaz autoimunity zaměřené na β -buňky (Katsarou a kol., 2017).

4.3.6.4 Léčba

Pacienti s T1DM vyžadují celoživotní substituční terapii inzulinem od okamžiku diagnostiky. V současné době je k dispozici mnoho možností inzulinu pro léčbu T1DM včetně lidských inzulinů a analogů inzulinu (Janež a kol., 2020). Intenzivní glykemická kontrola je dnes obvykle dosahována opakovanými denními injekcemi inzulinu nebo kontinuálními podkožními infuzemi inzulinu pomocí inzulinové pumpy (Lind, Polonsky, Hirsch a kol., 2017). V nedávné náhodně seskupené kontrolované studii pacienti s T1DM, kteří používali kontinuální podkožní infuzi inzulinu místo opakovaných denních injekcí inzulinu, uváděli lepší kvalitu života a větší spokojenost s léčbou. Inzulinové pumpy jsou nyní také

používány ve spojení s kontinuálním monitorováním glukózy v reálném čase, což umožňuje pacientům manuálně upravovat rychlost infuze inzulínu podle kontinuálních monitorovacích hodnot glukózy (Bekiari, Kitsios, Thabit a kol., 2018). U dospělých se může používat pramlintid - analog amylinu. Je to látka, která zpomaluje vyprazdňování žaludku, otupuje sekreci glukagonu, zvyšuje sytost, snižuje dávkování inzulínu (American Diabetes Association, 2020). Zásadní výzkum musí pokračovat ve strategiích, které mají zabránit vzniku nemoci a zachovat nebo obnovit funkci β -buněk ((DiMeglio, 2018).

4.3.7 Roztroušená skleróza (MS)

4.3.7.1 Charakteristika

MS ([#126200](#); [#614810](#)) je zánětlivé a neurodegenerativní demyelinizační onemocnění CNS, jehož nástup nastává obvykle v mladém věku. Etiologie MS je multifaktoriální a zahrnuje interakci genetických a environmentálních faktorů (Tintore, Vidal-Jordana a Sastre-Garriga, 2019). Současné údaje naznačují, že MS je autoimunitní zánětlivá porucha CNS, ve které jsou specifické proteiny CNS rozpoznávány samo-reaktivními T-lymfocyty, které vedou k indukci zánětu a demyelinizaci. Mnoho studií prokázalo, že jak humorální, tak buněčná imunita jsou zapojeny do patogeneze MS s infiltrací aktivovaných T-buněk a makrofágů, dendritických buněk, B-buněk a plazmatických buněk (Khorramdelazad, Bagheri, Hassanshahi, Zeinali a Vakilian, 2016). Primárním genetickým rizikovým faktorem je alela HLA DRB1 * 15: 01 alely HLA DR beta 1, která sídlí v hlavním histokompatibilním komplexu (MHC). Mimo jiné existuje 200 předpokládaných variant genů způsobující zánět, které nejsou umístěné na MHC (Briggs, Justin, Davis a kol., 2019). Je zajímavé, že mnoho genových variant spojených s MS jsou umístěny v blízkosti genů, které regulují vrozenou nebo adaptivní imunitu a jsou sdíleny několika dalšími autoimunitními chorobami. Všechny tyto varianty vysvětlují pouze 20% až 30% dědičnosti MS, což naznačuje, že zbývající dědičnost pravděpodobně souvisí s epigenetickými faktory a interakcemi mezi genem-genem nebo interakcemi mezi genem-prostředím. Mezi hlavní faktory prostředí ovlivňující vznik MS patří nízká expozice slunci, nedostatek vitamínu D, obezita, virové infekce hlavně EBV, kouření, vysoká konzumace alkoholu a kofeinu, mikrobiota (Nourbakhsh a Mowry, 2019).

4.3.7.2 Průběh a následky onemocnění

Patologie onemocnění je charakterizována infiltrací imunitních buněk do mozku a míchy se spuštěním autoimunitního útoku vedoucího k demyelinizaci, neuroaxonální degeneraci a ztrátě neurologických funkcí (Theodoropoulou, Alfredsson, Piehl, Marabita a Jagodic, 2019). Zánětlivé infiltráty obsahují T-lymfocyty, kterým dominují T-buňky třídy CD8 +. B-buňky a plasmatické buňky jsou také přítomny, i když v mnohem nižším počtu. V důsledku zánětu dochází k poškození a demyelinizaci oligodendrocytů. V raných stádiích nemoci jsou axony relativně zachovány, s postupujícím onemocněním však dochází k nevratnému poškození axonů (Dobson a Giovannoni, 2019). MS lze rozdělit do 4 typů. Nejběžnějším typem je relaps-remitentní (RRMS), který se vyskytuje u 85 % pacientů s MS. Tento typ MS je charakterizovaný obdobím stabilního neurologického postižení s přerušovanými akutními exacerbacemi. Primární progresivní typ (PPMS) je charakterizován následným zhoršením neurologické funkce bez definovatelných relapsů a vyskytuje se u zbývajících 10-15 % pacientů. Sekundární progresivní typ (SPMS) je spojen s počátečním relaps-remitentním průběhem, který má za následek neurologický pokles a projevuje se po 15-20 letech probíhající nemoci (Faissner, Plemel, Gold a Yong, 2019; Shull, Hoyle, Iannotta, Fletcher, Curan a Cipollone, 2020). Klinicky izolovaný syndrom (CIS) je novější klasifikací a představuje první klinickou prezentaci, která může prokázat fokální nebo multifokální zánětlivou demyelinizaci, ale nesplňuje diagnostická kritéria pro MS. Pacienti mající jednu neurologickou epizodu, která se střetne s kritérii pro CIS, jsou vystaveni zvýšenému riziku následnému vzplanutí nemoci vedoucí k diagnóze MS. Myelokortikální MS byla identifikována v roce 2018. V tomto novém subtypu jsou demyelinizační léze izolovány do míchy a mozkové kůry a obvykle nejsou přítomny v bílé hmotě mozku. Příznaky a symptomy se liší podle místa léze a typu MS. Typické prezentace mohou zahrnovat akutní unilaterální optickou neuritidu, diplopii, neuralgii trigeminu, motorické poruchy, mozečkovou ataxii, nystagmus, močovou inkontinenci, zácpu nebo erektilní dysfunkci. Únava postihuje až 80 % pacientů a je nejčastějším příznakem. Dále může dojít k jednostranné ztrátě zraku nebo sníženému vidění, bolestivým pohybům oka, smyslovým poruchám, ztuhlosti, duševním poruchám a psychickému zhoršení, asymetrickým slabostem končetin, které vedou ke špatné mobilitě a rovnováze, což způsobuje časté pády. (Ghasemi, Razavi a Nikzad, 2017; Shull a kol., 2020).

U některých pacientů se může vyvinout Lhermittův syndrom, který se projevuje, jako kdyby po páteři projel elektrický proud s rozšířením až do končetin po krční flexi. U pacientů se také může vyskytnout Uhthoffův fenomén, při kterém vystavením vysoké teplotě jako jsou horké sprchy nebo vany, může docházet ke snížení zrakové ostrosti a dalším optickým abnormalitám (Shull a kol., 2020).

4.3.7.3 Diagnóza

Od svého založení diagnostických kritérií Schumacherem v roce 1965 byla diagnostická kritéria pro MS opřena o dva pilíře, a to o detekci prostorového a časového šíření fokálních neurologických deficitů a vyloučení důležitých diferenciálních diagnóz. Nedávno publikované revize diagnostických kritérií McDonald 2017 také dodržují tyto zásady, ale zohledňují nová data o zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) a posilují roli diagnostiky mozkomíšního moku (CSF) v relaps-remitentním stavu (Hartung, Graf, Aktas, Mares a Barnett, 2019). Přesná diagnóza MS je založena na anamnéze a neurologickém vyšetření pomocí zobrazovacích technik, jako je zobrazení magnetickou rezonancí (MRI), lumbální punkce pro analýzu mozkomíšního moku (CSF) a analýza vzorků krve (Ghasemi a kol., 2017). Během první klinické demyelinizační události může být diagnostikována MS detekcí oligoklonálních proužků v CSF, typickými nálezy MRI a to i bez důkazů narušení hematoencefalické bariéry (Hartung a kol., 2019). U pacienta je důležité určit, kdy se dostavily první příznaky. Následně je zásadní zjistit výskyt jakýkoliv neurologických poruch a nemocí jako je diabetes a onemocnění štítné žlázy, stravovací návyky, zeměpisné umístění a historii užívaných léků a zneužívání návykových látek (Ghasemi a kol., 2017). Pokud výsledky předběžných testů vedou lékaře k podezření na MS, je nutná konzultace s neurologem a je vyžadováno provést důkladnější vyšetření. Je-li diagnóza pozitivní, musí se zahájit dlouhodobá léčba. Nejcitlivějším diagnostickým testem je na relaps-remitentní MS MRI mozku a míchy se zvýšeným gadoliniem (Shull a kol., 2020). Vzhledem k tomu, že je MS nejčastěji diagnostikována u žen, těhotenství a plánování rodiny se musí řešit s lékařem a pacientka musí být pod přísným dohledem (Dobson a Giovannoni, 2019).

4.3.7.4 Léčba

Léčba MS může být rozdělena na terapie modifikující onemocnění (DMT), které mají tendenci být specifické pro MS a symptomatické terapie, které se často používají v různých oblastech onemocnění k léčbě symptomů vyplývajících z neurologické dysfunkce. V minulosti, ale hojně i dnes, je volena léčba imunosupresivy (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab) nebo imunomodulačními látkami (jako je interferon beta, glatiramer acetát, teriflunomid) sloužícími k potlačení zánětu a aktivity onemocnění (Dobson a Giovannoni, 2019). Orální fingolimod je první DMT schválený pro léčbu RRMS v dětském věku pacientů (Tintore a kol., 2019). Imunitní rekonstituční terapie včetně alemtuzumabu a kladribinu lze podávat krátkodobě s cílem vyvolat trvalé imunologické akce. Symptomatické terapie se týkají farmaceutických a fyzických terapií, které se zaměřují na symptomy vznikající v důsledku poškození CNS. Zahrnují anticholinergika na dysfunkci močového měchýře. Ty mohou přispět k poškození kognitivních funkcí, což vyžaduje individuální přístup. Dále se používají léky na neuropatickou bolest, obvykle tricyklická antidepresiva nebo gabapentin a deriváty (Dobson a Giovannoni, 2019). Přestože na MS neexistuje definitivní lék, správná léčba může zvládnout relapsy a oddálit dlouhodobou progresi onemocnění. Pacienti s těmito exacerbacemi by měli být léčeni krátkodobě vysokými dávkami kortikosteroidů, jako je perorální methylprednisolon 0,5 g, po dobu 5 dnů. Pacienti, kteří nesnesou orální kortikosteroidy nebo jejichž příznaky neodpovídají, dostávají 1 g nitrožilního methylprednisolonu denně (Shull a kol., 2020).

4.3.8 Myasthenia gravis (MG)

4.3.8.1 Charakteristika

MG ([#254210](#); [#608931](#)) je autoimunitní onemocnění, které ovlivňuje postsynaptickou membránu v nervosvalové ploténce. MG vzniká působením autoprotilátek proti acetylcholinovému receptoru (AChR), svalově specifické kináze (MuSK) nebo jiným proteinům souvisejícím s AChR v postsynaptické svalové membráně (Gilhus, Tzartos, Evoli, Palace, Burns a Verschuuren, 2019). Tento jev vede k poškození neuromuskulárního přenosu a následné vyčerpávající svalové slabosti. Tato charakteristická unavitelná svalová slabost se může měnit a pacienti mohou mít normální stav a sílu během několika částí dne včetně v době lékařského vyšetření, nebo u nich může docházet ke spontánním remisím

onemocnění (Mukharesh a Kaminski, 2019). Při MG hrají klíčovou roli jak predisponující genetické faktory, tak faktory prostředí. Mnoho genů přispívá k riziku rozvoje MG včetně HLA genů (hlavně HLADRB1*1501, HLADQ5). Zdá se, že pohlavní hormony hrají roli v predispozici MG a zapojení těchto hormonů by mohlo vysvětlit rozdílný poměr pohlaví v časném a pozdním začátku MG a vyšší frekvenci MG mezi mladými ženami a ženami po porodu. Rizikové faktory prostředí jsou pro MG zcela téměř neznámé (Gilhus a kol., 2019).

4.3.8.2 Průběh a následky onemocnění

Efektorovým mechanismem MG jsou autoprotilátky cílící na nervosvalovou ploténku, které redukuje koncentraci AChR na postsynaptické membráně. Snížení AChR spojené s opakovanou stimulací nebo opakovanou aktivitou vede k nedostatečné aktivaci postsynaptického koncového potenciálu, který následně nedokáže generovat svalový akční potenciál a tím se svalové vlákno nesmršťuje a dochází ke svalové slabosti (Mukharesh a Kaminski, 2019). Většina protilátek je schopna aktivace kaskád reakcí komplementu po navázání antigenu, což vede ke vzniku asociovaného membránového útoku a poškození postsynaptické membrány (Gilhus a kol., 2019). Protilátky AChR jsou převážně IgG1 a IgG3, které jsou schopné aktivovat komplement, a proto způsobují poškození postsynaptické membrány a blokují signální dráhu (Romi, Hong a Gilhus, 2017). Druhý důležitý patogenetický mechanismus nastává prostřednictvím antigenní modulace, kdy protilátky AChR mohou zasíťovat pevně zabalené AChR, což vede k jejich endocytóze a degradaci. Antigenní zasíťování vede ke ztrátě AChR na postsynaptické membráně. Tato ztráta není plně kompenzována zvýšenou syntézou AChR, která se vyskytuje jako odpověď na zvýšenou koncentraci autoprotilátek indukovaných AChR degradací. Sval nemůže kompenzovat zvýšenou syntézou AChR, což vede ke snížení celkového počtu AChR na postsynaptické membráně (Gilhus a kol., 2019; Kaminski, 2019). To se stává klinicky patrné jako únava a svalová slabost (Phillips a Vincent, 2016). Protilátky proti podjednotce alfa AChR jsou více patologické než protilátky proti jiným podjednotkám. AChR epitopový vzorec ovlivňuje závažnost onemocnění (Romi a kol., 2017). V malé míře se u pacientů však autoprotilátky místo toho vážou na MuSK. MuSK je transmembránová tyrosinová receptorová kináza, která je zásadní pro vývoj a udržování

AChR v nervosvalové ploténce (Phillips a Vincent, 2016). IgG4 je převládající podtřídou MuSK protilátek (Gilhus a kol., 2019; Phillips a Vincent, 2016; Romi a kol., 2017). Deaktivace MuSK vede ke snížení postsynaptické hustoty AChR a zhoršuje jejich zarovnání v postsynaptické membráně (Gilhus a kol., 2019). Slabost se často mění ze dne na den nebo z hodiny na hodinu, zhoršuje se aktivita, ale po odpočinku se zlepšuje. Slabost vnějších očních svalů (EOM) je odpovědná za ptózu a binokulární diplopii. Ptóza je obecně asymetrická a může se střídat. Diplopie může být způsobena parézou. Za slabé uzavření víček je zodpovědná snížená síla kruhového očního svalu. Dále pacienti vykazují několik stupňů dysartrie, dysfagie, dušnosti a slabosti obličeje. Specifické je také zhoršení řeči a polykání. Slabost extenzorů krku může způsobit charakteristicky sklopenou hlavu. V končetinách jsou převážně zapojeny proximální svaly, slabost je bilaterální, i když její závažnost může být asymetrická. Progrese MG ke generalizované slabosti obvykle nastává v období 2 let od počátku nemoci (Evoli, Antonini, Antozzi a kol., 2019; Souto, Lima, Campos, Martins-Gomes, Souto a Silva, 2019)

4.3.8.3 Diagnóza

Sérologické stanovení autoprottilátek je nejkonkrétnější metodou a je zásadní pro potvrzení diagnózy. Autoprottilátky působící proti postsynaptické membráně jsou tedy nejdůležitější biomarkery pro diagnostiku MG (Li, Peng a Yang, 2019). Prottilátky AChR jsou identifikovány u 85 % pacientů s generalizovanou MG a přibližně u poloviny pacientů s čistě oční myastenii. Dostupné jsou tři druhy testů. Prottilátky vázající AChR jsou detekovány pomocí radioimunoanalýzy (RIA) a jsou nejpřesnější pro určení MG. K dispozici jsou také testy na blokující AChR a modulační AChR prottilátky, ale nemají žádnou další diagnostickou užitečnost a mají potenciál pro falešně pozitivní výsledky. MuSK prottilátky jsou přítomny v 5 % až 8 % MG pacientů a také jsou detekovány pomocí RIA (Mukharesh a Kaminski, 2019). Nedávno byl vyvinut rychlý (méně než 1 h) test ELISA pro kvalitativní detekci anti-AChR a anti-MuSK prottilátek v séru nebo krvi s 99,1% specificitou a 91,1% citlivostí na prottilátky proti AChR. Anti-LRP4 prottilátky jsou novější diagnostický marker onemocnění a měly by být testovány u pacientů s oběma negativními AChR a MuSK prottilátkami. Elektromyografie (EMG) a klinická odpověď na cholinesterázové inhibitory jsou důležité pro potvrzení diagnózy zejména pro

séronegativní pacienty, kteří potřebují diferenciální diagnózu k rozlišení myastenie gravis od jiných poruch nervosvalového přenosu (Mantegazza a Cavalcante, 2019). Test s ledem může být užitečný u pacientů s ptózou. Provádí se nanesením ledového balení přes víčko po dobu 2 min. Modifikace ptózy je hodnocena v čase 5–10 sekund po odstranění ledu. Zvýšení šterbiny očního víčka nad 2 mm je považováno za pozitivní odpověď (Evoli a kol., 2019).

4.3.8.4 Léčba

Vzhledem k tomu, že MG je chronické onemocnění, které vyžaduje dlouhodobé používání kortikosteroidů a imunosupresiv, stanovení správné diagnózy a vyloučení napodobení jinou nemocí jsou nezbytná opatření před zahájením terapie (Dalakas, 2019). Většina myastenických pacientů je chronicky léčena imunosupresivními léky a prednison patřící mezi kortikosteroidy zůstává v léčbě zásadní i přes mnohé vedlejší účinky (Mantegazza a Cavalcante, 2019). Mezi imunosupresiva patří azathioprin, mykofenolát mofetil, methotrexát, cyklofosfamid, cyklosporin, takrolimus (Gilhus a kol., 2019). Intravenózní imunoglobulin (IVIG) se používá při exacerbacích svalové slabosti, k předoperační přípravě a jako chronická terapie. IVIG je obvykle dobře tolerován, ale může dojít k oslabující bolesti hlavy přicházející s infuzí a po ní. Výměna plazmy se provádí za stejných indikací jako u IVIG. Odstranění brzlíku bylo prokázáno jako efektivní terapie u pacientů s generalizovanou AChR-pozitivní MG (Mukharesh a Kaminski, 2019). Anticholinesterázy jsou užitečné na počátku onemocnění, ale jen zřídka obnovují plnou sílu. Mezi ně patří pyridostigmin bromid 60 mg tablety. Mezi biologické terapie patří eculizumab a rituximab. Eculizumab je monoklonální protilátka proti komplementu C5. Rituximab je chimérická monoklonální protilátka proti CD20 a její vazba vede k depleci cirkulujících B-buněk (Dalakas, 2019). Studium a vývoj nových cílených terapií založených na imunopatogenezi MG může zlepšit kvalitu života pacientů, kteří trpí vedlejšími účinky spojenými s příjmem používaných léků (Souto a kol., 2019).

5 Epidemiologie

Epidemiologie může být popsána jako studium distribuce a determinantů distribuce onemocnění v populaci. Autoimunitní onemocnění jako skupina představují různorodou sbírku chorob z hlediska jejich demografického profilu a primárních klinických projevů. Chronická povaha mnoha těchto nemocí má významný dopad na využití lékařské péče, přímé a nepřímé ekonomické náklady a kvalitu života. Odhadovaný výskyt neboli incidence (počet nově diagnostikovaných případů za rok) se může pohybovat od méně než 1 na 100 000 osob za rok do více než 20 na 100 000 osob za rok. Prevalence (počet lidí s onemocněním v určitém čase) se pohybuje od méně než 5 na 100 000 osob za rok až více než 500 na 100 000 osob na rok. Nejméně 85 % pacientů s autoimunitním onemocněním štítné žlázy, systémovou sklerózou, SLE a Sjögrenovým syndromem jsou ženy (Cooper a Stroehla, 2003).

5.1 Prevalence

Předchozí studie zkoumané na populaci USA odhadly prevalenci 24 autoimunitních chorob na 3,2 % na základě literární rešerše studií publikovaných v letech 1965 až 1995. Tento výčet byl komplexní analýzou incidence, prevalence a časových změn ve vzorcích onemocnění. Jednalo se také o první komplexní analýzu celkové zátěže, kterou představuje tato skupina nemocí. Další studie použila údaje z národního registru hospitalizací v Dánsku v letech 1977 až 2001 k odhadu prevalence 31 autoimunitních nemocí a společného výskytu nemocí u jednotlivců a v rodinách. Odhadovaná prevalence těchto autoimunitních onemocnění byla 5,3 % (Cooper, Bynum a Somers, 2009). Cooper a kol. (2009) zkoumali novější studie týkající se prevalence 29 autoimunitních chorob a pomocí těchto údajů zkorigovali nedostatečné zjištění některých nemocí v údajích z hospitalizačního registru. Výsledkem této analýzy je odhadovaná prevalence 7,6–9,4 % v závislosti na velikosti použitého korekčního faktoru.

x = data nejsou dostupná, platí pro všechny tabulky

	Dánská studie	Evropské studie
Autoimunitní onemocnění v Evropě	celková prevalence (počet případů na 100 000 obyvatel)	
Addisonova choroba	18	11 až 14
Alopecie	21	x
Celiakie	50	180 až 1900
Crohnova choroba	225	28 až 201
Ulcerózní kolitida	378	143 až 294
Diabetes 1. typu	946	118 až 570
Primární biliární cirhóza	12	15 až 40
Chronická aktivní hepatitida	45	11 až 17
Hyperfunkce štítné žlázy	629	626
Hypofunkce štítné žlázy	62	2980
Roztroušená skleróza	182	46 až 200
Myasthenia gravis	18	8 až 15
Psoriáza	197	696 až 1527
Revmatoidní artritida	381	140 až 810
Sjögrenův syndrom	48	93 až 3500
Systémová skleróza	23	5 až 34
Systémový lupus erythematosus	32	34 až 150
Systémová vaskulitida	x	9 až 14
Vitiligo	29	x

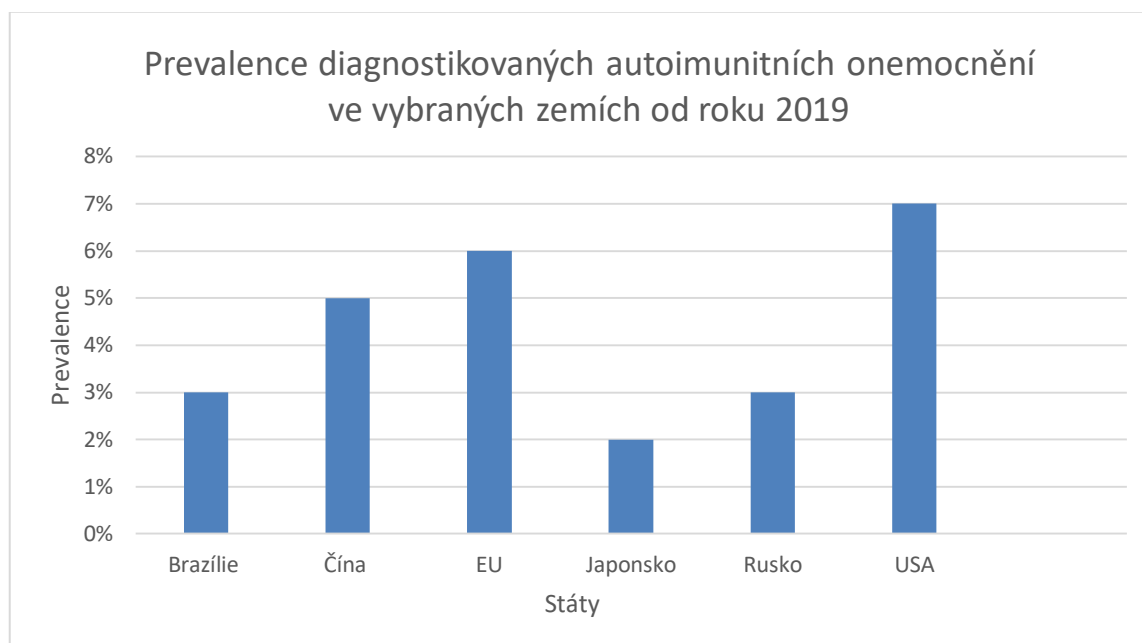
Tabulka 1. Prevalence autoimunitních onemocnění v Evropě, zdroj: Cooper, Bynum a Somers (2009)

	Studie z jižní Evropy	Studie ze severní Evropy
Autoimunitní onemocnění v Evropě	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)	
Addisonova choroba	8,7-22	11-19
Celiakie	260-1000	370-2130
Crohnova choroba	15-137	24-322
Ulcerózní kolitida	21-121	143-476
Diabetes 1. typu	300-464	118-946
Primární biliární cirhóza	12-34	12-40
Tyreoiditida	2691-9100	3820
Roztroušená skleróza	68-296	84-203
Myasthenia gravis	8-35	8-18
Revmatoidní artritida	310-820	120-810
Sjögrenův syndrom	31-330	48-590
Systémová skleróza	16-35	9-30
Systémový lupus erythematosus	39-210	32-85
Vitiligo	170-940	22-1200
Zhoubná anémie	x	37-198
Idiopatická trombocytopenická purpura	x	45-50
Antifosfolipidový syndrom	35	x
Psoriáza	1170-2300	197-2770
Chronická aktivní hepatitida	11	14-45,3
Celková prevalence všech AIDs	5000	3940-5290

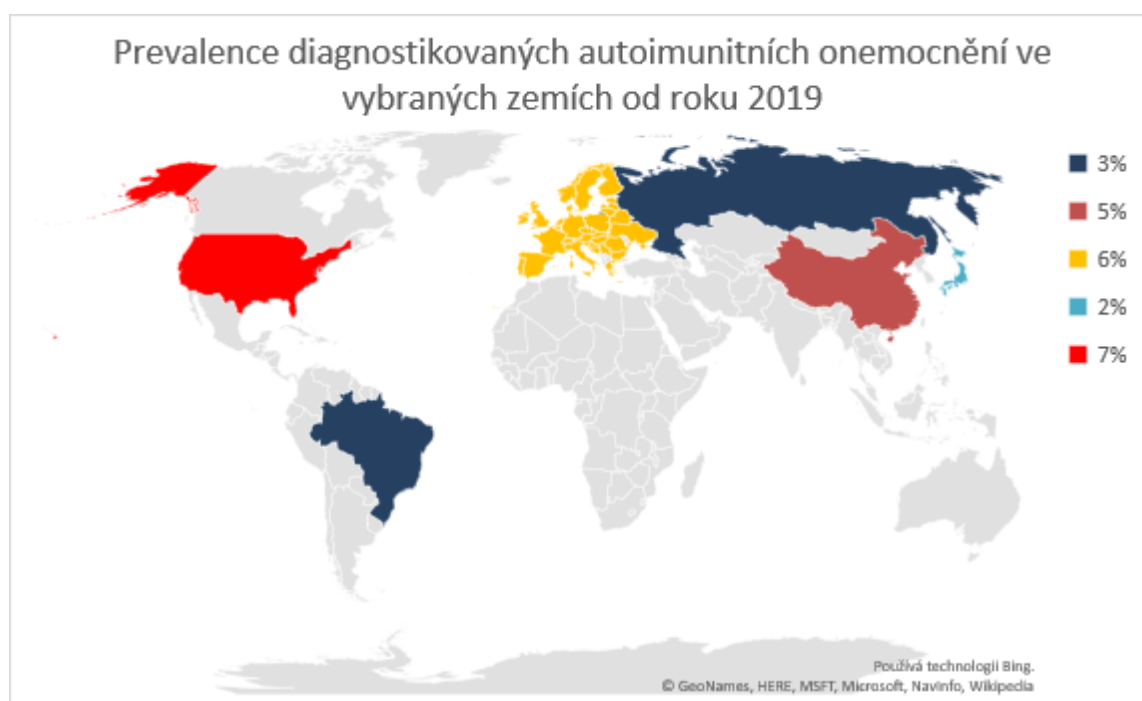
Tabulka 2. Prevalence autoimunitních onemocnění v jižní a severní Evropě, zdroj: Sisó-Almirall, Kostov, Martínez- Carbonell a kol. (2020)

	USA
Autoimunitní onemocnění	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Addisonova choroba	14
Alopecie	150
Celiakie	750
Crohnova choroba	25
Ulcerózní kolitida	30
Diabetes 1. typu	480
Primární biliární cirhóza	14,6
Gravesova choroba	629
Hashimotova tyreoiditida	791,7
Roztroušená skleróza	58,3
Myasthenia gravis	5,1
Revmatoidní artritida	860
Chronická aktivní hepatitida	16,1
Sjögrenův syndrom	14,4
Systémová skleróza	24
Systémový lupus erythematosus	32
Vitiligo	400,2
Revmatická horečka	250
Zhoubná anémie	150,9
Idiopatická trombocytopenická purpura	72
Antifosfolipidový syndrom	21,5
Celková prevalence všech AIDs	4925

Tabulka 3. Prevalence autoimunitních onemocnění v USA, zdroj: Hayter a Cook (2012)



Graf 1. Prevalence autoimunitních onemocnění ve světě, zdroj: Elflein (2019)



Graf 2. Mapa prevalence autoimunitních onemocnění ve světě, zdroj: Elflein (2019)

Z tabulky 1. a 2. lze vyčíst, že v Evropských studiích z roku 2009 byl nejvíce rozšířen Sjögrenův syndrom, dále hypofunkce štítné žlázy a na třetím místě celiakie. V roce 2020 však nastaly změny, kdy na prvním místě je tyreoiditida, na druhém psoriáza a na třetím také celiakie. Tabulka 3. je zaměřená na USA, kde je na rozdíl od Evropy nejvíce rozšířena revmatoidní artritida. Z grafů 1. a 2. lze vyčíst, že nejvíce ve světě

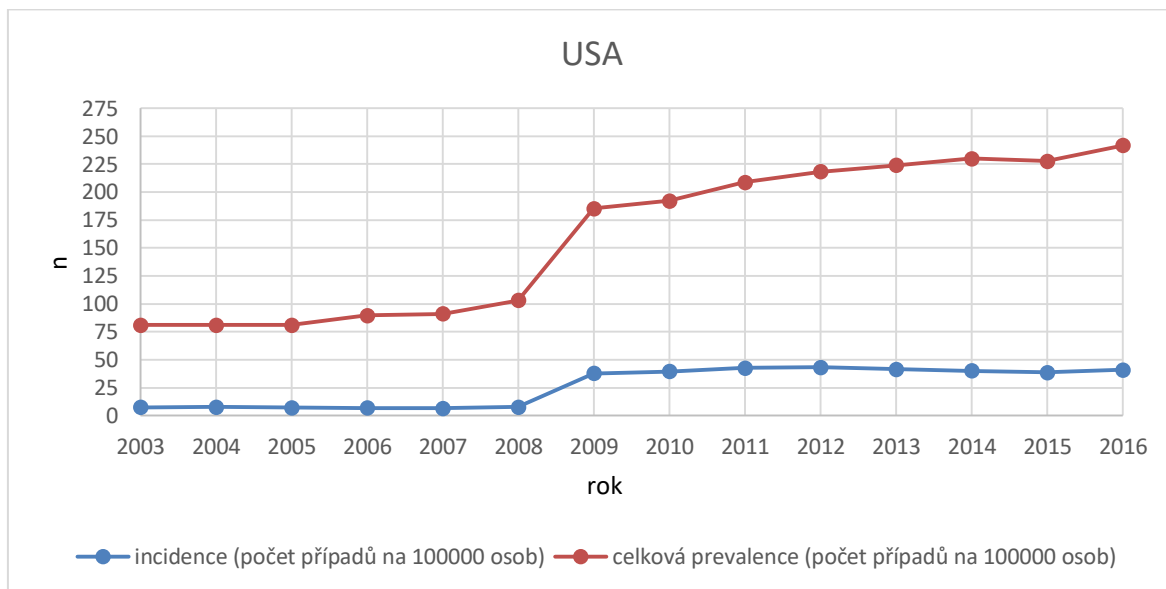
trpí na autoimunitní onemocnění USA se 7% prevalencí a hned za ním je Evropa s 6% prevalencí.

5.1.1 SLE

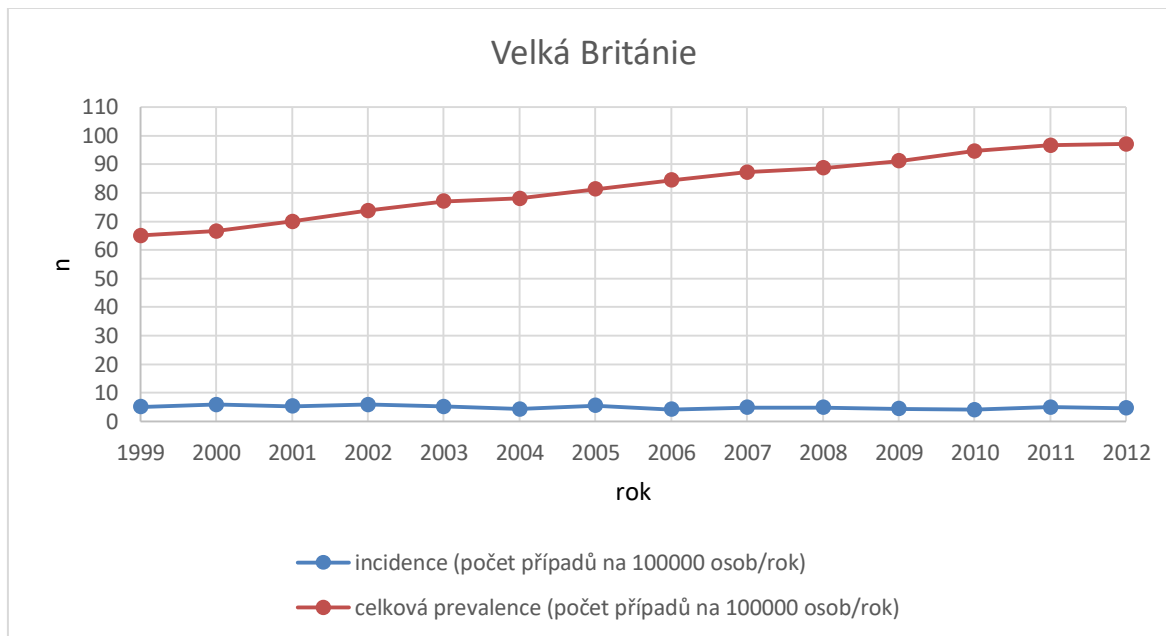
	SLE	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Dánsko	1995-2003	1	28,3
Estonsko	2006-2010	1,5-1,8	39-48
Dánsko	1995-2011	2,3	45,2
EU	2000-2007	1,7	x
EU	2010	3,3	47
Německo	2002	x	36,7
Řecko	1982-2001	2,1	39,5
Řecko	1990-2011	7,4	123,4
Itálie	1996-2002	2,6	57,9
Itálie	2009-2012	2	39,2
Švédsko	1996-2006	2,8	x
Švédsko	2010	x	85
Španělsko	1998-2002	2,2	34,1
Velká Británie	2012	4,6	97
Norsko	1999-2008	3	51,8
USA	2003-2008	7,2	102,9
Francie	2004	5	40
Francie	2010	3,32	40,8
Island	2008	x	110
Litva	2004	x	16,2

Tabulka 4. Epidemiologie SLE, zdroj: Pons-Estel, Ugarte-Gil a Alarcón (2017); Gergianaki, Bortoluzzi a Bertias (2018); Hermansen, Lindhardsen, Torp-Pedersen, Faurschou a Jacobsen (2016); Rees, Doherty, Grainge, Lanyon a Zhang (2017)

Z tabulky 4. lze vyčíst, že nejvyšší incidenci a prevalenci vykazuje Řecko v letech 1990-2011. Na druhé straně nejmenší prevalenci vykazuje Litva v roce 2004. U Dánska, Řecka a Francie je pozorovatelný mírný nárůst prevalence. U Itálie se prevalence snížila.



Graf 3. Epidemiologie SLE v USA, zdroj: Furst, Clarke, Fernandes, Bancroft, Greth a Iorga (2013); Li, Gong, Peng, Nieman a Gilbertson (2020)



Graf 4. Epidemiologie SLE ve Velké Británii, zdroj: Rees, Doherty, Grainge, Davenport, Lanyon a Zhang (2016)

V grafu 3. si můžeme u USA všimnout rapidního nárůstu jak incidence, tak prevalence od roku 2008, což mohlo být způsobeno například zařízením zdravotního pojištění u negroidní rasy v americké populaci, která trpí na SLE více než ostatní rasy. V grafu 4. vidíme pozvolný nárůst prevalence a konstantní průběh incidence ve Velké Británii. Nárůst prevalence lze brát za postupný nárůst epidemiologie SLE.

5.1.2 RA

	Revmatoidní artritida	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Svět	2010	x	240
Svět	2012	x	500-1000
Svět	2017	14,9	243,6
Svět	2020	30	1000
USA	1995-2005	x	600
USA	2004	x	400
USA	2005	x	440-720
USA	2004-2014	x	410-520
USA	2014	x	540
USA	2015	x	800-1100
USA	2017	22,5	377,6
Západní Evropa	2010	x	440
Západní Evropa	2017	20,4	346,8
Centrální Evropa	2017	13,3	226,9
Východní Evropa	2017	12,1	207,5
Severní Evropa	1991-2005	20-50	400-1100
Severní Evropa	2001	x	80-100
Severní Evropa	2015	x	50-100
Jižní Evropa	1991-2005	10,1-20	300-700
Jižní Evropa	2001	x	300-500
Francie	2001	x	310
Švédsko	2008	x	770
Itálie	2011	35	410
Španělsko	2004	8,3	x
France	2010	x	290
Litva	2010	x	500
Srbsko	2010	x	350
Polsko	2014-2015	x	900

Tabulka 5. Epidemiologie RA, zdroj: Safiri, Kolahi, Hoy a kol. (2019); Alamanos a Drosos (2005); Guillemin, Saraux, Guggenbuhl a kol. (2005); Gibofsky (2012); Neovius, Simard, Askling a ARTIS Study Group (2011); Neovius, Simard, Askling a ARTIS Study Group (2011); Munetón (2015); Cross, Smith, Hoy (2014); Zlatkovic-Svenda, Saraux, Tuncer a kol. (2016); Batko, Stajszczyk, Świerkot a kol. (2019); Hunter, Boytsov, Zhang, Schroeder, Michaud a Araujo (2017); Smith a Brown (2020)

Z tabulky 5. můžeme zjistit, že západní Evropa má v roce 2017 nejvyšší prevalenci ve srovnání se zbytkem Evropy. Můžeme si také všimnout postupného klesání prevalence u severní a západní Evropy během let. Nejvyšší prevalenci mělo USA v roce 2015. Zajímavé je, že Polsko vykazuje z jednotlivých států Evropy nejvyšší prevalenci.

5.1.3 Sjögrenův syndrom (SS)

	Sjögrenův syndrom	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Svět	2015	x	100-4800
Velká Británie	2004	x	400
Norsko	2008	x	430
Norsko	2011	x	50
Řecko	1999-2003	5,3	92,8
Řecko	2005	x	150
Řecko	2006	x	90
Řecko	2010	x	230
Francie	2007	x	10-15,2
Francie	2013	x	11,34
Francie	2014	x	10-20
EU	2002	x	10-90
USA	1992	3,9	x
USA	2000-2002	3,9	x
USA	1976-2005	5,1	160
USA	2000-2005	x	369
USA	2015	5,8	83-122
Švédsko	2007-2011	3,1	x
Finsko	2010	10,7	x
Dánsko	1997	x	200-2100
Dánsko	2007	x	48
Dánsko	2011	x	47,79
Itálie	2012	x	31
Slovinsko	1999	x	602,41
Slovinsko	2000-2002	7,22	x

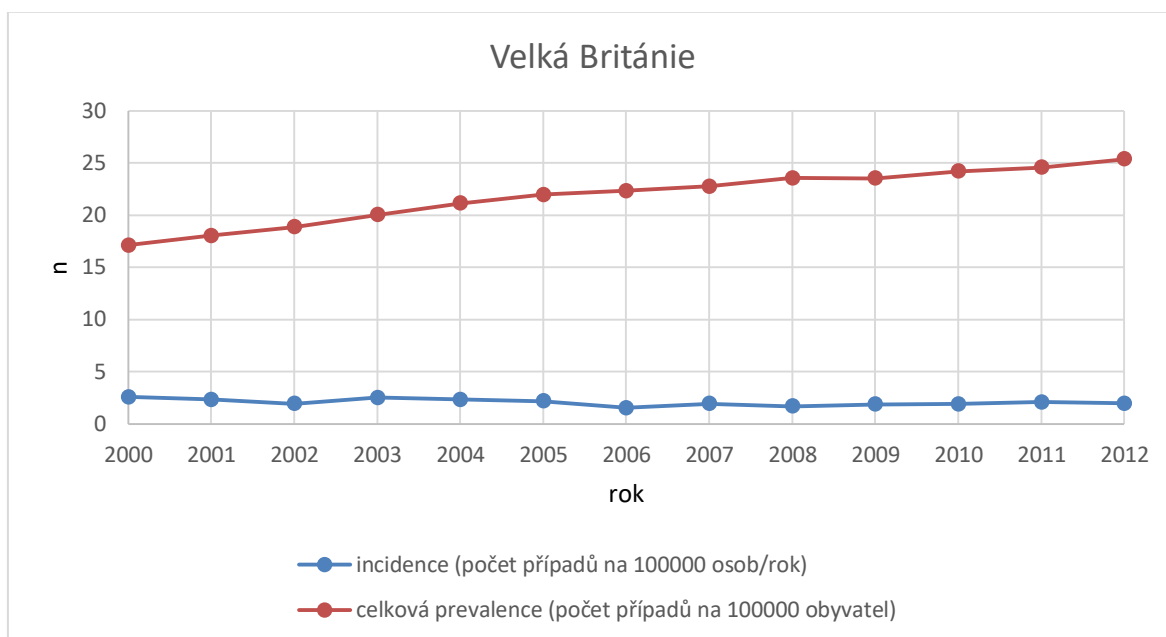
Tabulka 6. Epidemiologie SS, zdroj: Patel a Shahane (2014); Maldini, Seror, Fain (2014); Alamanos, Tsifetaki, Voulgari, Venetsanopoulou, Siozos a Drosos (2006); Bolstad a Skarstein (2016); Maciel, Crowson, Matteson a Cornec (2017); Qin, Wang, Yang, Yang, Ma, Huang a Zhong (2015); Tziouf Tzioufas a Moutsopoulos (2015); Cornec, Matteson a Crowson (2016).

V tabulce 6. je pozorovatelné celosvětové klesání SS, kromě Francie a také Řecka, kde se prevalence během let 2005-2010 zvýšila. Nejvyšší prevalenci mělo z evropských států Dánsko v roce 1997 a následně Slovinsko v roce 1999.

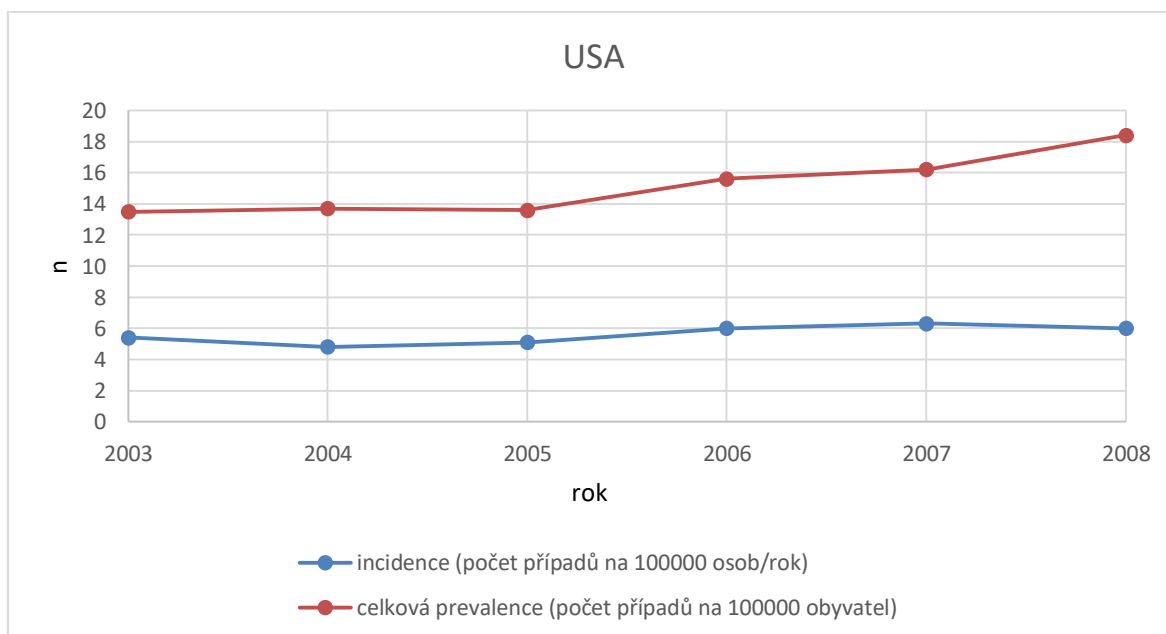
5.1.4 Systémová skleróza (SSc)

	Systémová skleróza	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Velká Británie	2000	x	8,8
Řecko	1981-2002	1,1	15,4
Řecko	2007-2008	x	60
Francie	2001	x	15,8
Francie	2006	x	13,2
Francie	2008-2011	x	22,84
Chorvatsko	2008	x	15,6
Kosovo	2005-2010	2,8	14,61
Itálie	1999-2007	4,3	34,1
Itálie	2004	1,74	33,9
Itálie	2009	3,17	35
Itálie	2011	4,59	41,65
Itálie	2016	4,59	58,6
Španělsko	1988-2006	1,2-2,3	14,9-27,7
Dánsko	2006	x	23-25
Švédsko	2006-2010	1,4-1,9	23,5-30,5
Norsko	1999-2009	0,6-1,1	7,2-9,9
Nizozemsko	2005-2006	0,8	8,9
USA	2003	5,6	13,5
USA	2005	x	27,6
USA	2008	5,6	18,4
USA	2010	2,4	39,9
Slovinsko	2007-2009	2,6	x
Polsko	2008-2012	1,9	9,4
Estonsko	1997	x	35

Tabulka 7. Epidemiologie SSc, zdroj: Bergamasco, Hartmann, Wallace a Verpillat (2019); Ingegnoli, Ughi a Mihai (2018); Monaco, Bruschi, La Corte, Volpinari a Trotta (2011); Zhong, Pope, Shen, Hernandez a Wu (2019); Airò, Regola, Lazzaroni a kol. (2019); Furst, Fernandes, Iorga, Greth a Bancroft (2012)



Graf 5. Epidemiologie SSa ve Velké Británii, zdroj: Rodríguez, González-Pérez, Michel a Sáez (2019)



Graf 6. Epidemiologie SSa v USA, zdroj: Furst, Fernandes, Iorga, Greth a Bancroft (2012)

U Řecka, Itálie, Francie i USA lze z tabulky 7. vyčíst postupný nárůst prevalence. To jsme si mohli ověřit u grafů 5. a 6., kde u Velké Británie i USA nastává taktéž nárůst prevalence a tím se zvyšuje epidemiologie SSa.

5.1.5 Autoimunitní onemocnění štítné žlázy (AITD)

autoimunitní onemocnění štítné žlázy			
stát	Hyperfunkce štítné žlázy	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
	Jod dostačující		
Španělsko	1990-1992	52,4	x
Španělsko	2002	x	200
Španělsko	2009-2010	x	400
Norsko	1995-1997	x	200
Norsko	1995-2008	81,6	x
USA	1995	x	100
Německo	1997-2001	x	400
Velká Británie	1993-1997	46	600
Velká Británie	1994-2001	50,5	800
Švédsko	1988-1990	43	x
Švédsko	2003-2005	27,6	x
	Jod deficitní		
Dánsko	1997-1998	x	400
Nizozemsko	2002-2003	x	400
	Hypofunkce štítné žlázy	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
	Jod dostačující		
Španělsko	1990-1992	45,6	x
Španělsko	2002	x	200
Norsko	1995-1997	x	700
Norsko	1995-2008	249	x
USA	1995	x	400
USA	2002	x	500-700
Německo	1997-2001	x	700
Velká Británie	1993-1997	297	3000
Velká Británie	1994-2001	279	3000

	Jod deficitní		
Dánsko	1997-1998	x	200
Dánsko	1999	13,5	x
Itálie	1995	x	200
Nizozemsko	2002-2003	x	400

Tabulka 8. Epidemiologie AITD, zdroj: Taylor, Albrecht, Scholz a kol. (2018)

	Hyperfunkce	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Části světa s dostatečným přísunem jodu	2018	x	200-1300
Svět	2019	100-400	3000
EU	2018	51	750
	Gravesova choroba		
Svět	2018	x	275 - 1100
	Hypofunkce	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Svět	2019	350-600	125- 6200
EU	2018	x	200-5300
USA	2018	x	300-3700
	Hashimotova tyreoiditida		
Svět	2010		300- 1200
Svět	2014	100	800-4600
Celková prevalence autoimunitních onemocnění štítné žlázy je celosvětově 5 %			

Tabulka 9. Epidemiologie AITD, zdroj: Vanderpump (2019); Caturegli, De Remigis a Rose (2014); Antonelli a kol. (2015); Staii, Mirocha, Todorova-Koteva, Glinberg a Jaume (2010); Wemeau, Klein, Sadoul, Briet a Vélayoudom-Céphise (2018); Taylor, Albrecht, Scholz a kol. (2018)

V tabulce 8. lze pozorovat u hyperfunkce štítné žlázy postupný nárůst prevalence u Velké Británie a Španělska. U hypofunkce vykazuje nejvyšší prevalenci Velká Británie a u USA se její prevalence zvýšila. Z tabulky 9. můžeme vyčíst vysokou jak Evropskou, tak i světovou prevalenci u hyperfunkce. U hypofunkce jsou tyto hodnoty ještě

markantnější a dosahují prevalence až 6200. Jak Gravesova choroba, tak i Hashimotova tyreoiditida mají vysoké prevalence a představují jedny z nejrozšířenějších autoimunitních onemocnění na světě.

5.1.6 Roztroušená skleróza (MS)

Počet osob s MS z roku 2016	
Evropa	
Rakousko	10 999
Belgie	14 752
Dánsko	11 673
Finsko	8 209
Francie	65 467
Německo	111 970
Řecko	7 727
Island	532
Irsko	8 052
Itálie	72 352
Lucembursko	845
Malta	228
Nizozemsko	25 197
Norsko	7 518
Portugalsko	8 367
Španělsko	43 867
Švédsko	20 304
Švýcarsko	13 968
Velká Británie	106 454
Bělorusko	4 832
Rusko	93 975
Ukrajina	21 821
Bulharsko	3 115
Chorvatsko	2 019
Česká republika	7 382
Maďarsko	6 681
Polsko	36 049
Rumunsko	8 433

Srbsko	5 304
Slovensko	3 372
Slovinsko	1 487

Tabulka 10. Počet osob s MS v Evropě, zdroj: Wallin, Culpepper, Nichols a kol. (2019)

Počet osob s MS z roku 2016	
Ostatní státy	
Kanada	79 419
USA	511 855
Austrálie	22 298
Nový Zéland	3809
Japonsko	46 249
Jižní Korea	19 826
Grónsko	162
Izrael	4 077
Čína	103 194
Severní Korea	1 703
Vietnam	4 126
Turecko	61 408
Indie	204 460
Argentina	20 248
Chile	9 362
Kolumbie	2 662
Mexiko	13 353
Brazílie	29 467

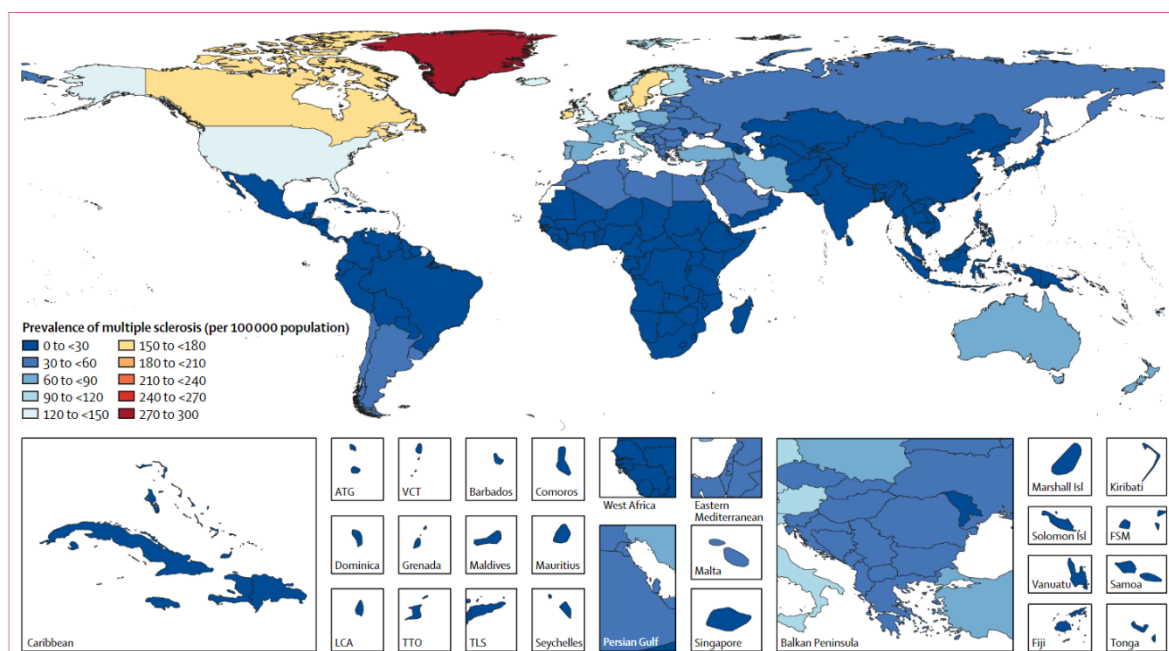
Tabulka 11. Počet osob s MS ve světě, zdroj: Wallin, Culpepper, Nichols a kol. (2019)

V tabulce 10. můžeme vidět, že Německo má nejvyšší počet obyvatel trpící MS a na druhé straně nejmenší počet vykazuje Malta, ale jelikož je to malý stát, tak je tato hodnota průměrná. V tabulce 11. vidíme, že nejvyšší počet lidí trpící MS je v USA, které je na prvním místě i celosvětově.

	Roztroušená skleróza	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Island	2000	7,6	123,63
Norsko	2002	7,5	174,1
Norsko	2007	8,5	180
Norsko	2012	x	203
Norsko	2013	x	211,4
Švédsko	2008	10,2	128,36-198,6
Švédsko	2010	6	215
Švédsko	2013		189
Finsko	2007	6,3	103
Dánsko	2013	x	227
Irsko	2007	x	127,8-290,3
Irsko	2008	9,3	200,5
Skotsko	2009	x	215-410
Velká Británie	2007	5,15	110
Velká Británie	2009	7,3	146
Velká Británie	2010	9,64	203,4
Velká Británie	2013	x	164
Francie	2008	5,4	170,9
Německo	2009	0,64	175-250
Německo	2010	x	290
Německo	2015	18	320
Rakousko	2011	23,6	142,1
Rakousko	2012	20,4	161,1
Rakousko	2013	13,5-19,5	158,9-172,5
Maďarsko	2013	x	89,8-176
Španělsko	2008	3,5-4,6	79,9-125
Španělsko	2011	3,5	65-90,2
Portugalsko	2009	2,74	39,84-41,4
Malta	2001	x	4,0-8,0
Chorvatsko	2001	5,52	205,7
Srbsko	2006	x	64,9

Česká republika	2013	x	160
	Roztroušená skleróza	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Kosovo	2003-2012	0,95	19,6
Albánie	2006-2008	x	0,3
Řecko	2008	x	108
USA	2000	7,3	191
USA	2008-2010	x	208
USA	2010	x	382,46
USA	2017	x	402,81

Tabulka 12. Epidemiologie MS, zdroj: Asea, Geraci a Kaur (2017); Bezzini, Ulivelli, Gualdani a kol. (2020); Salhofer-Polanyi, Cetin, Leutmezer a kol. (2017); Holstiege, Steffen, Goffrier a Bätzing (2017); Patti, Caserta, Colandonio a kol. (2019); Koutsouraki, Costa a Baloyannis, (2010); Wallin, Culpepper, Campbell a kol. (2019); Mayr, Pittock, McClelland, Jorgensen, Noseworthy a Rodriguez (2003)



Obrázek 1. Mapa prevalence MS ve světě, zdroj: Wallin, Culpepper, Campbell a kol. (2019);

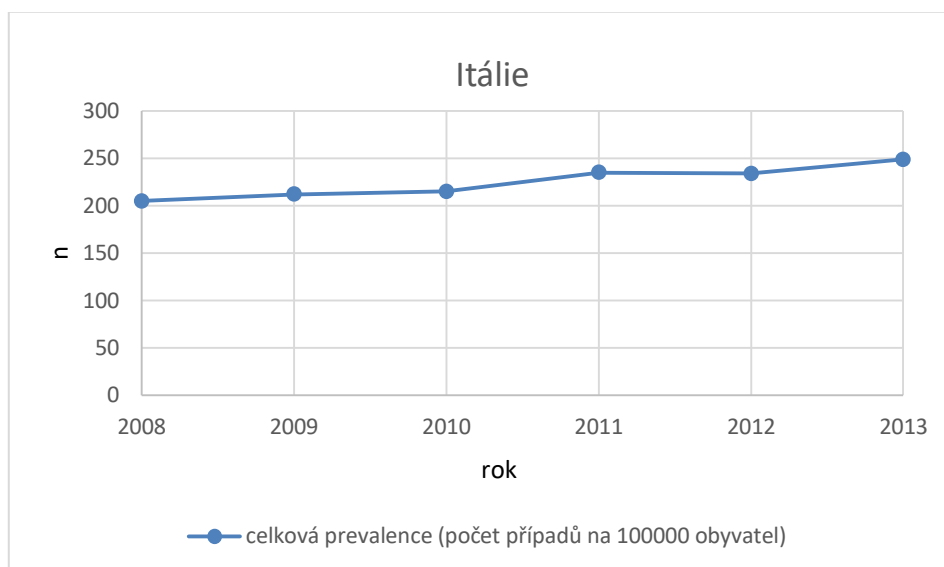
Z tabulky 12. lze zjistit, že u Švédska, Irska, Velké Británie a Španělska dochází ke klesání prevalence. Naopak u Německa, Norska, Rakouska a USA dochází k nárůstu prevalence. Nejvyšší prevalenci na světě má opět USA a z Evropy má nejvyšší prevalenci Skotsko.

Nejnižší prevalence ze všech patří Albánii. Z obrázku 1. je zřejmé, že nejvyšší prevalenci má Grónsko, což bude nejspíše tím, že je tam velice malý počet obyvatel.

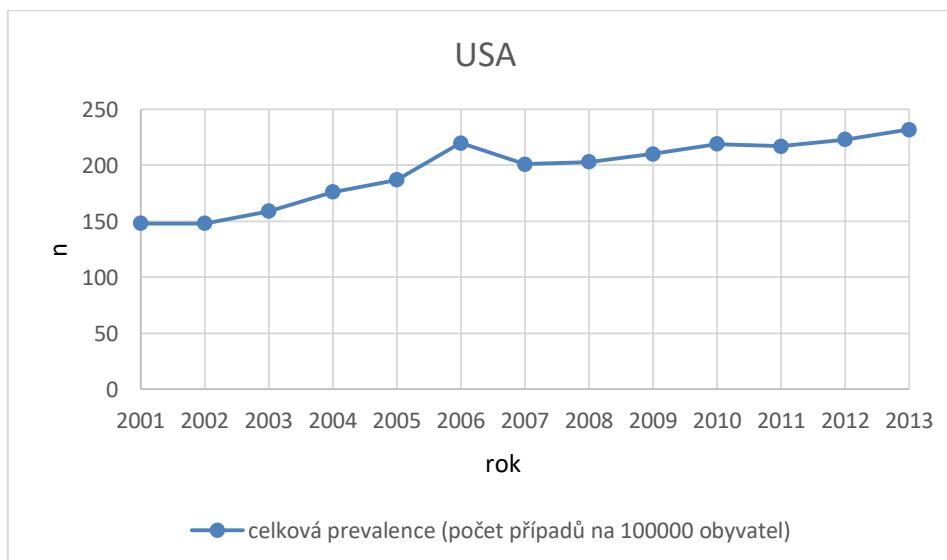
5.1.7 Diabetes mellitus 1. typu (T1DM)

	Diabetes mellitus typu 1	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Finsko	1990-1994	36,5	x
Finsko	1990-1999	40,9	x
Švédsko	1978-1997	21,1-31,9	x
Dánsko	1989-1993	17,4	x
Itálie	1989-1992	34,4	x
Velká Británie	1989-1998	12,56	x
Skotsko	1981-1993	31,9	x
Irsko	1989-2003	24,7	x
Německo	1987-1993	19,6	x
Německo	1988-1995	14,2	x
Nizozemsko	1996-1999	13,2	x
Španělsko	1988-1999	16,8	x
Španělsko	1991-2010	17,05	110
Španělsko	2003-2004	22,22	118
Španělsko	2007-2008	27,6	144
Španělsko	2003-2012	22,2	x
Maďarsko	1987-1997	10,7	x
Česká republika	1990-1997	10,1	x
Polsko	1998	9,9	x
Polsko	2010	12,84	x
Polsko	2011	13,6	x
Polsko	2012	16,79	x
Polsko	2013	18,69	x
Polsko	2014	18,46	x
Francie	1988-1995	9,28	x
Slovensko	1985-1992	8,92	x
Litva	1991-2001	8,2	x
Slovinsko	1988-1995	8	x
USA	1993	13,4	x

Tabulka 13. Epidemiologie T1DM, zdroj: Li, Jick, Breitenstein a Michel (2016); Adeghate, Schattner a Dunn (2006); Marigliano, Tadiotto, Morandi a kol. (2015); Barreiro, Rigual, Lozano a kol. (2014); Gan, Albanese-O'Neill a Haller (2012); Szalecki, Wysocka-Mincewicz, Ramotowska a kol. (2018); Dabelea, Mayer-Davis, Saydah a kol. (2014)

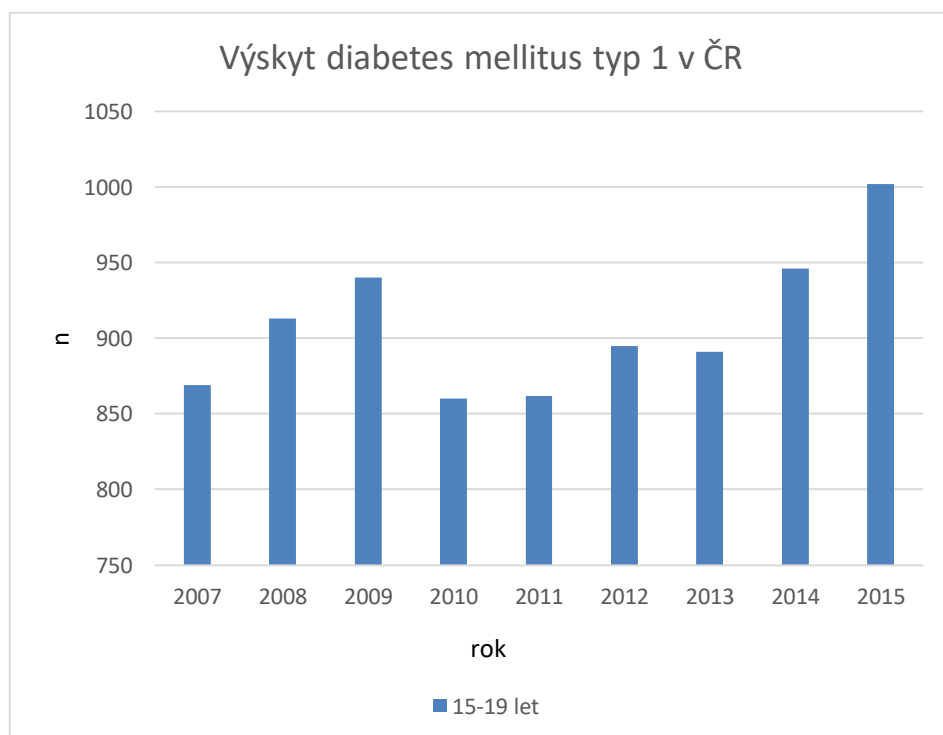
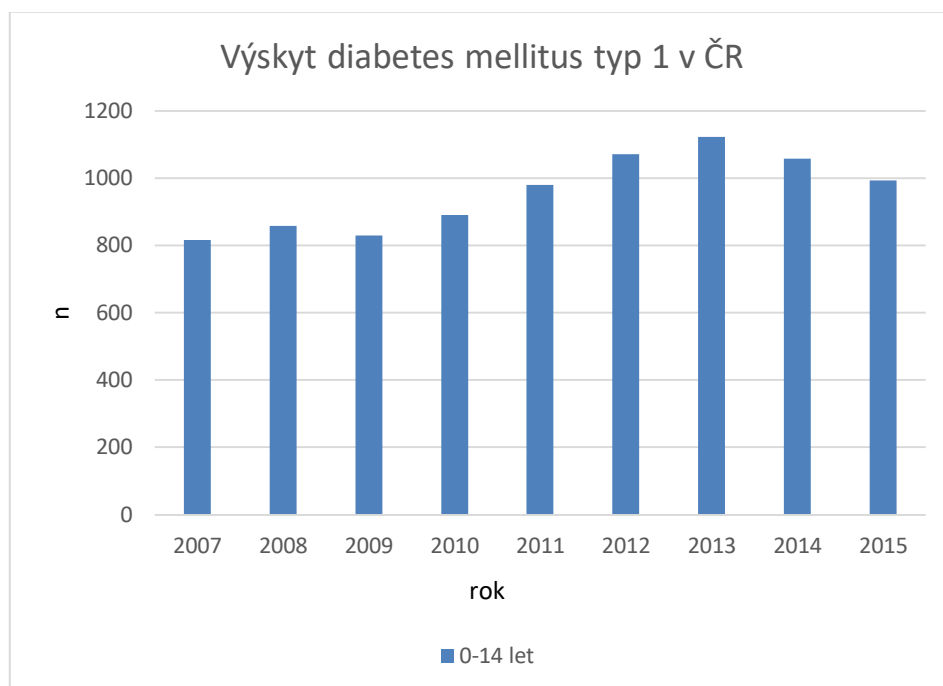


Graf 7. Prevalence T1DM v Itálii, zdroj: Marigliano, Tadiotto, Morandi a kol.(2015)



Graf 8. Prevalence T1DM v USA, zdroj: Li, Jick, Breitenstein a Michel (2016)

Z tabulky 13. můžeme vyčíst, že nejvyšší incidence dosáhlo Finsko mezi lety 1990-1999, kde hodnoty incidence vzrostly. Nejnižší incidenci mělo Slovinsko v letech 1988-1995. Prevalence u Španělska plynule vzrostla. U Polska lze pozorovat nárůst incidence a v posledním roce ustálení hodnoty incidence. V grafu 7. vidíme plynulý růst prevalence u Itálie. V grafu 8. si můžeme u USA všimnout vychýlení hodnoty prevalence v letech 2005-2006 a následného snížení po roce 2006.





Grafy 9. Výskyt T1DM mezi různými věkovými skupinami v ČR, zdroj: Národní zdravotnický informační systém (2016)

V grafech 9. lze vidět u české věkové skupiny od 0-14 let nárůst případů do roku 2013, kdy náhle došlo ke klesání. U věkové skupiny od 15-19 let vidíme nárůst případů do roku 2009, v roce 2010 došlo k prudkému klesnutí a od roku 2011 opět počet případů vzrostl. U věkové skupiny 20 a více let vidíme nárůst případů do roku 2010, v roce 2011 nastal mírný pokles a od roku 2012 dochází opět k nárůstu, kdy maximální nárůst můžeme pozorovat v roce 2013. Poté nastává mírný pokles počtu případů. Mezi věkovou skupinou 0-14 a 15-19 let se počet případů pohybuje v řádech stovek až tisíců, u věkové skupiny 20 a více let počet případů rapidně vzroste na řády desetitisíců. Lze říci, že T1DM se projevuje více u dospělých jedinců populace.

5.1.8 Myasthenia gravis (MG)

	Myasthenia gravis	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Portugalsko	2013	0,63	11,17
Španělsko	2000	2,6	x
Španělsko	2001-2010	2,8	x
Španělsko	2013	x	32,89
Dánsko	1970-1999	0,35	x
Dánsko	2001	x	97,7
Dánsko	2006	x	15-18
Dánsko	1996-2009	0,92	x
Itálie	1985-2008	x	2,4
Itálie	1997-2002	1,7	x
Itálie	2003-2007	1,3	x
Itálie	2005-2009	1,48	12,96
Norsko	1995-2007	0,88-1,6	13,1-14,5
Norsko	2008	x	60,9
Norsko	2009-2010	x	9,7-13,8
Norsko	1989-2013	0,41-3	0,5-31,7
Řecko	1992-1997	0,74	7,06
Srbsko	1979-2008	1,09-2,45	18,83-31,76
Litva	2010-2014	0,84-0,97	x
Litva	2015	x	9,76-11,38
Finsko	2004	x	22,5
Finsko	2005	x	23
Finsko	2006	x	24
Finsko	2007	x	24,5
Finsko	2008	x	24,9
Finsko	2009	x	26
Finsko	2010	x	27,5
Finsko	2011	x	27,9
Finsko	2012	x	28,2
Finsko	2013	x	28,8
Finsko	2014	x	29
Velká Británie	2014-2018	1,76	x
Slovensko	2000-2009	1,44	x
Slovensko	2010-2015	1,7	x
Slovensko	2015	x	24,75
Nizozemsko	2011-2012	x	11-16,7
Nizozemsko	2000	11,2	18,9

	MG	incidence (počet případů na 100000 osob/rok)	celková prevalence (počet případů na 100000 obyvatel)
Nizozemsko	2004	15,4	25,3
Chorvatsko	1996	4,3	
Estonsko	1997	16,2	20,8
Velká Británie	1997	3,8	10
USA	2000-2020	x	20
Rakousko	1999	x	5,13
Rakousko	2000	x	5,27
Rakousko	2001	x	6,07
Rakousko	2002	x	6,94
Rakousko	2003	x	7,05
Rakousko	2004	x	7,1
Rakousko	2005	x	7,36
Rakousko	2006	x	7,95
Rakousko	2007	x	7,82
Rakousko	2008	x	8,44
Rakousko	2009	x	8

Tabulka 14. Epidemiologie MG, zdroj: Santos, Coutinho, Moreira a kol. (2016); Cetin, Fülöp, Zach, Auff a Zimprich (2012); Lavrnic, Basta, Rakocevic-Stojanovic a kol. (2013); Casetta, Groppo, De Gennaro a kol. (2010); Andersen, Heldal, Engeland a Gilhus (2014); Zieda, Ravina, Glazere a kol. (2018); Eaton, Pedersen, Atladóttir, Gregory, Rose a Mortensen (2010); Sipilä, Soilu-Hänninen, Rautava a Kytö (2019); Maddison, Ambrose, Sadalage a Vincent (2019); Martinka, Fulova, Spalekova a Spalek (2018); Popperud, Boldingh, Brunborg a kol. (2017); Carr, Cardwell, McCarron a McConville (2010); Phillips (2003)

Z tabulky 14. lze zjistit, že nejvyšší incidenci mělo Estonsko v roce 1997 a hned v závěsu za ním Nizozemsko v roce 2004. Nejvyšší prevalence je u Dánska v roce 2001. Naopak nejnižší prevalence je u Itálie v letech 1985-2008. Prevalence u Rakouska, Finska a Itálie se průběžně zvyšuje, u Dánska, Norska a Nizozemska se prevalence naopak snižuje.

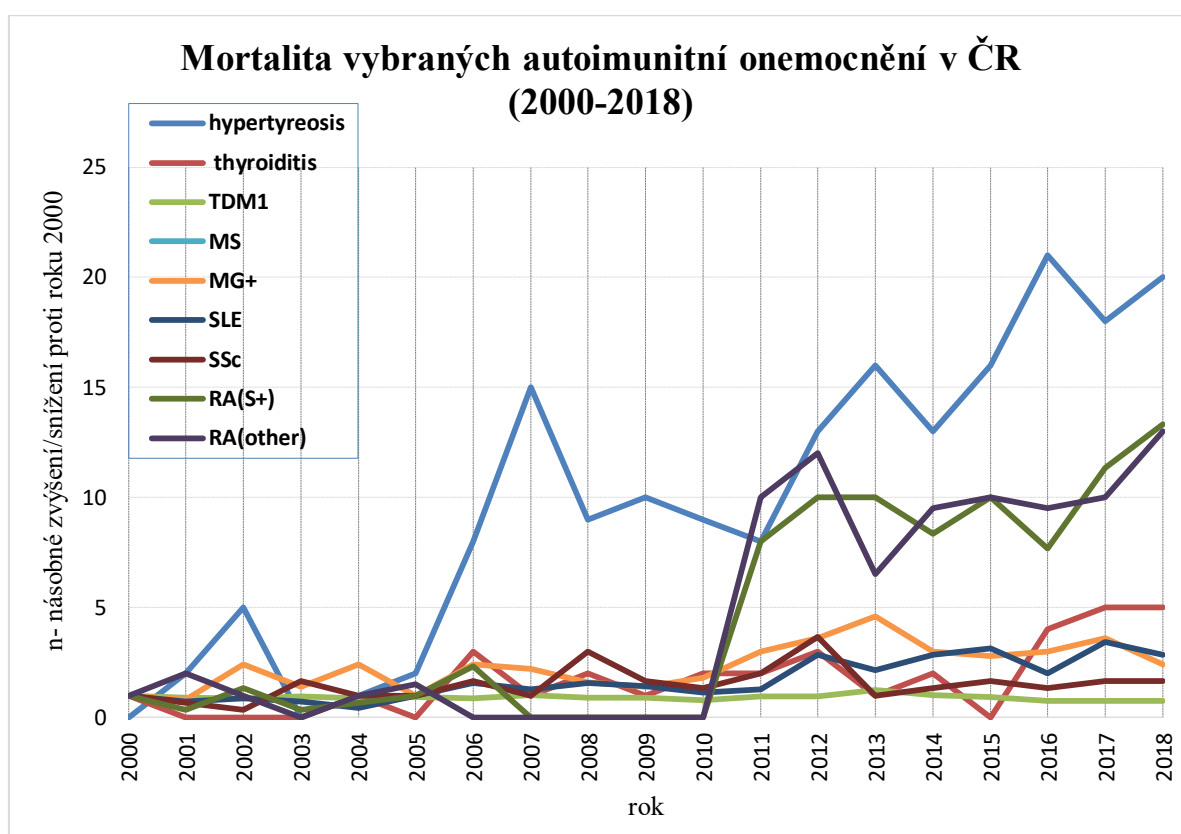
5.1.9 Mortalita

pomlčka (-) na místě čísla značí, že se jev v daném roce nevyskytoval

Počet úmrtí v ČR pro vybrané autoimunitní onemocnění										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Tyreotoxikóza (hypertyreóza)	1	2	5	-	1	2	8	15	9	10
Zánět štítné žlázy (thyroiditis)	-	-	-	-	1	-	3	1	2	1
Diabetes mellitus typu 1	972	864	851	932	850	913	852	988	871	861
Roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)	93	114	89	124	90	111	100	87	77	97
Myasthenia gravis a jiné myoneurální poruchy	5	4	12	7	12	5	12	11	8	7
Systémový lupus erythematosus	7	5	6	5	3	7	11	9	11	10
Systémová skleróza	3	2	1	5	3	3	5	3	9	5
Séropozitivní revmatická artritida	3	1	4	1	2	3	7	-	-	-
Jiná revmatická artritida	2	4	2	-	2	3	-	-	-	-
Počet úmrtí v ČR pro vybrané autoimunitní onemocnění										
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Tyreotoxikóza (hypertyreóza)	10	9	8	13	16	13	16	21	18	20
Zánět štítné žlázy (thyroiditis)	1	2	2	3	1	2	-	4	5	5
Diabetes mellitus typu 1	861	770	926	924	1 218	996	891	746	731	732
Roztroušená skleróza (sclerosis multiplex)	97	93	94	118	101	103	119	99	111	119

Myasthenia gravis a jiné myoneurální poruchy	7	9	15	18	23	15	14	15	18	12
Systémový lupus erythematosus	10	8	9	20	15	20	22	14	24	20
Systémová skleróza	5	4	6	11	3	4	5	4	5	5
Séropozitivní revmatická artritida	-	-	24	30	30	25	30	23	34	40
Jiná revmatická artritida	-	-	20	24	13	19	20	19	20	26

Tabulka 15. Mortalita vybraných autoimunitních onemocnění v ČR, zdroj: Český statistický úřad (2010); Český statistický úřad (2019)



Graf 10. Mortalita vybraných autoimunitních onemocnění v ČR, zdroj: Český statistický úřad (2010); Český statistický úřad (2019); v legendě dané popisky znamenají: hypertyreosis - tyreotoxikóza (hypertyreóza), thyroiditis - zánět štítné žlázy, T1DM - diabetes mellitus 1. typu, MS - roztroušená skleróza, MG+ - myasthenia gravis a jiné myoneurální poruchy, SLE - Systémový lupus erythematosus, SSc - systémová skleróza, RA (S+) - séropozitivní revmatická artritida, RA (other) - jiná revmatická artritida

Z tabulky 15. je jasné, že nejvyšší počet úmrtí způsobuje u české populace diabetes mellitus 1. typu. Nejvíce obětí diabetu je zaznamenáno v roce 2013 s počtem 1218 úmrtí. Nejmenší úmrtnost vykazuje zánět štítné žlázy. Od roku 2011 můžeme zaznamenat velký nárůst úmrtnosti u séropozitivní revmatické artritidy a jiné revmatické artritidy. V grafu 10. můžeme pozorovat, že u SLE nastal téměř trojnásobný nárůst úmrtnosti od roku 2000 do roku 2018. U tyreotoxikózy (hypertyreózy) se úmrtnost od roku 2000 do roku 2018 zvýšila dvacetkrát. Tento skok hodnot mohlo způsobit zlepšení detekce a diagnostiky autoimunitních chorob.

6 Závěr

Má bakalářská práce se zabývá tématem autoimunitních onemocnění (AIDs). Hlavním cílem teoretické části, který jsem si v práci stanovila, bylo shrnout a přinést aktuální informace týkající se autoimunitních onemocnění. V práci jsem objasnila, jak souvisí s imunitním systémem, jak vznikají, jaké faktory je ovlivňují, jak se rozdělují. Z orgánově specifických jsem v práci detailně rozebrala autoimunitní onemocnění štítné žlázy, diabetes mellitus 1. typu, roztroušenou sklerózu a myasthenii gravis. Ze systémových AIDs jsem uvedla systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritidu, Sjögrenův syndrom a systémovou sklerózu. U každého onemocnění jsem popsala charakteristiku onemocnění, průběh a následky onemocnění, diagnózu a léčbu. Kromě diabetu mellitus 1. typu, který se léčí každodenním vpravováním inzulínu, se na ostatní AIDs používají nejvíce imunosupresivní látky. Tyto látky onemocnění nevyléčí, ale zklidňují jejich příznaky. V dnešní době existuje řada různých imunosupresiv, které mají mnoho vedlejších účinků, a proto se stále hledají nová řešení hlavně ve formě biologické léčby.

Pomocí dat z epidemiologických studií jsem sestavila tabulky a grafy, z kterých lze vyčíst nynější situaci v počtu případů trpících na jednotlivá AIDs. Z epidemiologických studií jsem zjistila, že nejvyšší prevalence v roce 2009 byla v Evropě u Sjögrenova syndromu, hypofunkce štítné žlázy a celiakie. V roce 2020 nastala změna a nejvyšší prevalence dosáhla tyreoiditida, za ní psoriáza a následně celiakie. Na rozdíl od Evropy dosáhla nejvyšší prevalence v USA revmatoidní artritida. Prevalence u vybraných AIDs se zvýšila v Evropě u hypofunkce štítné žlázy, diabetu mellitus 1. typu, systémové sklerózy a SLE, kde je zajímavé, že SLE postihuje více negroidní rasu než ostatní rasy. U revmatoidní artritidy a Sjögrenova syndromu si můžeme všimnout postupného klesání prevalence. U roztroušené sklerózy se zjistilo, že u Švédska, Irska, Velké Británie a Španělska dochází ke klesání prevalence. Naopak u Německa, Norska, Rakouska a USA dochází k nárůstu prevalence. Podobná situace nastala u myasthenie gravis, kde se prevalence u Rakouska, Finska a Itálie průběžně zvyšuje, u Dánska, Norska a Nizozemska se prevalence naopak snižuje. Nejvyšší počet úmrtí způsobuje u české populace diabetes mellitus 1. typu. Nejvíce obětí diabetu je zaznamenáno v roce 2013 s počtem 1218 úmrtí. Nejmenší úmrtnost vykazuje zánět štítné žlázy.

Doufám, že má bakalářská práce pomůže laické i učitelské veřejnosti k lepšímu porozumění problematice autoimunitních chorob a také, že mnou vytvořená webová stránka přispěje k lepší orientaci v tomto tématu a poskytne všem dostatečné a srozumitelné informace.

Seznam použitých informačních zdrojů:

- Adeghate, E., Schattner, P., & Dunn, E. (2006). An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Annals of the New York academy of sciences*, 1084(1), 1-29. doi.org/10.1196/annals.1372.029
- Agmon-Levin, N., Theodor, E., Segal, R. M., & Shoenfeld, Y. (2013). Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45(2), 256-266. doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y
- Airò, P., Regola, F., Lazzaroni, M. G., Tincani, A., Inverardi, F., Fenini, Scarsi, M. et al. (2019). Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Valcamonica, Italy, during an 18-year period. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. doi.org/10.1177/2397198318819908
- Alamanos, Y., & Drosos, A. A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, 4(3), 130-136. doi.org/10.1016/j.autrev.2004.09.002
- Alamanos, Y., Tsifetaki, N., Voulgari, P. V., Venetsanopoulou, A. I., Siozos, C., & Drosos, A. A. (2006). Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology*, 45(2), 187-191. doi.org/10.1093/rheumatology/kei107
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*, 320(13), 1360-1372. doi:10.1001/jama.2018.13103
- Alexander, H. K., & Wahl, L. M. (2011). Self-tolerance and Autoimmunity in a Regulatory T Cell Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 73(1), 33-71. doi:10.1007/s11538-010-9519-2
- Amaya-Uribe, L., Rojas, M., Azizi, G., Anaya, J. M., & Gershwin, M. E. (2019). Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 99, 52-72. doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011
- American Diabetes Association. (2020). 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes care*, 43(Supplement 1), S98-S110. doi.org/10.2337/dc20-S009

- Andersen, J. B., Heldal, A. T., Engeland, A., & Gilhus, N. E. (2014). Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129, 26-31. doi.org/10.1111/ane.12233
- Antiochos, B., & Rosen, A. (2019). Mechanisms of Autoimmunity. In *Clinical Immunology*, 677-684. doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00050-8
- Antonelli, A., Fallahi, P., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S. R., Ruffilli, I., Centanni, M. et al. (2020). Graves' disease: clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101388. doi.org/10.1016/j.beem.2020.101388
- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 174-180. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016
- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S. R., Ruffilli, I., Foddìs, R. et al. (2020). Graves' disease: epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101387. doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387
- Asano, Y., Jinnin, M., Kawaguchi, Y., Kuwana, M., Goto, D., Sato, S., Ihn, H. et al. (2018). Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. *The Journal of dermatology*, 45(6), 633-691. doi.org/10.1111/1346-8138.14162
- Asea, A. A., Geraci, F., & Kaur, P. (Eds.). (2017). Multiple Sclerosis: Bench to Bedside: Global Perspectives on a Silent Killer. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 958. Springer. doi:10.1007/978-3-319-47861-6
- Barcia-Sixto, L., & Isenberg, D. (2020). Systemic lupus erythematosus: causes and manifestations. *Trends in Urology & Men's Health*, 11(1), 26-29. doi.org/10.1002/tre.732
- Barreiro, S. C., Rigual, M. R., Lozano, G. B., Siguero, J. L., Pelegrín, B. G., Val, M. R., & Dea, M. C. (2014). Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. In *Anales de pediatría*, 81 (3), 189-e1. Elsevier Doyma. 10.1016/j.anpedi.2013.12.010

- Batko, B., Stajszczyk, M., Świerkot, J., Urbański, K., Raciborski, F., Jędrzejewski, M., & Wiland, P. (2019). Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: a nationwide study. *Archives of medical science: AMS*, 15(1), 134. doi:10.5114/aoms.2017.71371
- Bekiari, E., Kitsios, K., Thabit, H., Tauschmann, M., Athanasiadou, E., Karagiannis, T., Tsapas, A. et al. (2018). Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *bmj*, 361, k1310. doi.org/10.1136/bmj.k1310
- Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical epidemiology*, 11, 257. doi: 10.2147/CLEP.S191418
- Bezzini, D., Ulivelli, M., Gualdani, E., Razzanelli, M., Ferretti, F., Meucci, G., Battaglia, M. A. et al. (2020). Increasing prevalence of multiple sclerosis in Tuscany, Italy. *Neurological Sciences*, 41(2), 397-402. doi.org/10.1007/s10072-019-04090-0
- Boldingh, M. I., Maniaol, A. H., Brunborg, C., Dekker, L., Heldal, A. T., Lipka, A. F., Tallaksen, C. M. et al. (2015). Geographical distribution of myasthenia gravis in northern Europe-results from a population-based study from two countries. *Neuroepidemiology*, 44(4), 221-231. doi.org/10.1159/000431036
- Bolstad, A. I., & Skarstein, K. (2016). Epidemiology of Sjögren's Syndrome—from an Oral Perspective. *Current oral health reports*, 3(4), 328-336. doi.org/10.1007/s40496-016-0112-0
- Borba, H. H. L., Funke, A., Wiens, A., da Rosa Utiyama, S. R., Perlin, C. M., & Pontarolo, R. (2016). Update on biologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Current rheumatology reports*, 18(7), 44. doi.org/10.1007/s11926-016-0589-5
- Briggs, F. B., Justin, C. Y., Davis, M. F., Jiangyang, J., Fu, S., Parrotta, E., Ontaneda, D. et al. (2019). Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Multiple sclerosis and related disorders*, 28, 11-16. doi.org/10.1016/j.msard.2018.12.007
- Calabresi, E., Petrelli, F., Bonifacio, A. F., Puxeddu, I., & Alunno, A. (2018). One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 36(2), 175-184. PMID: 29716677

- Carr, A. S., Cardwell, C. R., McCarron, P. O., & McConville, J. (2010). A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*, 10(1), 46. doi.org/10.1186/1471-2377-10-46
- Casetta, I., Groppo, E., De Gennaro, R., Cesnik, E., Piccolo, L., Volpato, S., & Granieri, E. (2010). Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *Journal of neurology*, 257(12), 2015-2019. doi.org/10.1007/s00415-010-5651-z
- Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*, 13(4-5), 391-397. doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.007
- Cerna, M. (2020). Epigenetic Regulation in Etiology of Type 1 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 36. doi.org/10.3390/ijms21010036
- Cetin, H., Fülöp, G., Zach, H., Auff, E., & Zimprich, F. (2012). Epidemiology of myasthenia gravis in Austria: rising prevalence in an ageing society. *Wiener klinische Wochenschrift*, 124(21-22), 763-768. doi.org/10.1007/s00508-012-0258-2
- Cheetham, T., & Boal, R. (2019). Graves' disease. *Paediatrics and Child Health*, 29(7), 316-320. doi.org/10.1016/j.paed.2019.04.006
- Ciechomska, M., Roszkowski, L., & Maslinski, W. (2019). DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 8(9), 953. doi.org/10.3390/cells8090953
- Cooper, G. S., Bynum, M. L., & Somers, E. C. (2009). Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *Journal of autoimmunity*, 33(3-4), 197-207. doi.org/10.1016/j.jaut.2009.09.008
- Cooper, G. S., & Stroehla, B. C. (2003). The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*, 2(3), 119-125. doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00006-5
- Coppedè, F. (2017). Epigenetics and autoimmune thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 149. doi.org/10.3389/fendo.2017.00149
- Cornec, D., Matteson, E. L. & Crowson, C. S. (2017). Projected 2015 Prevalence of Physician-Diagnosed Primary Sjögren's Syndrome Based on 1976-2005 Annual Incidence

Rates in a Well-Dened U.S. Population. In *2016 ACR/ARHP Annual Meeting*. ACR Poster Session B. doi.org/10.1002/acr.23173

Croia, C., Bursi, R., Suter, D., Petrelli, F., Alunno, A., & Puxeddu, I. (2019). One year in review 2019: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol*, 37, 347-357. PMID: 31111823

Cross, M., Smith, E., Hoy, D., Carmona, L., Wolfe, F., Vos, T., Buchbinder, R. et al. (2014). The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(7), 1316-1322. doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204627

Crouse, J., Xu, H. C., Lang, P. A., & Oxenius, A. (2015). NK cells regulating T cell responses: mechanisms and outcome. *Trends in immunology*, 36(1), 49-58. doi.org/10.1016/j.it.2014.11.001

Cui, Z., Wang, Z., Liu, X., Cai, Y., Xu, X., & Yang, T. (2019). Establishment of clinical diagnosis model of Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Journal of translational medicine*, 17(1), 1-6. doi.org/10.1186/s12967-018-1765-3

Český statistický úřad (2010). *Zemřelí podle seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v ČR, krajích a okresech - 2000 – 2009*. Dostupné z https://www.czso.cz/csu/czso/4017-10--2000_az_2009--01?fbclid=IwAR3LDG6zZ_P6tcvaNtPR1r-o-6-1kC686n6q8uDIxcoqsK6lnYO4BVdCNbM

Český statistický úřad (2019). *Zemřelí podle seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v ČR, krajích a okresech - 2009 až 2018*. Dostupné z <https://www.czso.cz/csu/czso/ceska-republika-podle-pohlavi-a-veku-2008-2017-b1c67xq334?fbclid=IwAR16ofV5EsSlsogSz1WL3jSJHnNBW8sIOo2sHGmyEdy8r1aWZlo64vF1jZs>

Dabelea, D., Mayer-Davis, E. J., Saydah, S., Imperatore, G., Linder, B., Divers, J., Liese, A. D. et al. (2014). Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*, 311(17), 1778-1786. doi:10.1001/jama.2014.3201

- Dalakas, M. C. (2019). Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 113-124. doi.org/10.1038/s41582-018-0110-z
- Damoiseaux, J., Andrade, L. E., Fritzler, M. J., & Shoenfeld, Y. (2015). Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimmunity Reviews*, 14(6), 555-563. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.017
- Damoiseaux, J., van Beers, J., & van Paassen, P. (2019). Autoantibodies in Disease Criteria for Systemic Autoimmune Diseases: Developments in the Last Decade. In *Mosaic of Autoimmunity*, 81-89. Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00010-4
- de Paiva, C. S., & Pflugfelder, S. C. (2020). Mechanisms of Disease in Sjögren Syndrome—New Developments and Directions. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(2), 650 doi.org/10.3390/ijms21020650
- Dilokthornsakul, P., Valuck, R. J., Nair, K. V., Corboy, J. R., Allen, R. R., & Campbell, J. D. (2016). Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*, 86(11), 1014-1021. doi.org/10.1212/WNL.0000000000002469
- DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 391(10138), 2449-2462. doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- Di, W. T., Vergara, F., Bertiller, E., de los Angeles Gallardo, M., Gandino, I., Scolnik, M., Soriano, E. R. et al. (2016). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: a 15-year study. *The Journal of rheumatology*, 43(7), 1306-1311. doi.org/10.3899/jrheum.151262
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*, 26(1), 27-40. doi.org/10.1111/ene.13819
- Eaton, W. W., Pedersen, M. G., Atladóttir, H. Ó., Gregory, P. E., Rose, N. R., & Mortensen, P. B. (2010). The prevalence of 30 ICD-10 autoimmune diseases in Denmark. *Immunologic research*, 47(1-3), 228-231. doi.org/10.1007/s12026-009-8153-2
- Elflein, J. (2019). State of Health: *Prevalence of diagnosed autoimmune conditions in selected countries 2019*. Dostupné z <https://www.statista.com/statistics/418328/diagnosed-autoimmune-conditions-prevalence-in-selected-countries/>

- Evoli, A., Antonini, G., Antozzi, C. et al. (2019). Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neurological Sciences*, 1-14. doi.org/10.1007/s10072-019-03746-1
- Faissner, S., Plemel, J. R., Gold, R., & Yong, V. W. (2019). Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*, 1-18. doi.org/10.1038/s41573-019-0035-2
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13. doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001
- Ferrari, S. M., Fallahi, P., Antonelli, A., & Benvenga, S. (2017). Environmental issues in thyroid diseases. *Frontiers in endocrinology*, 8, 50. doi.org/10.3389/fendo.2017.00050
- Ferrari, S. M., Fallahi, P., Elia, G., Ragusa, F., Camastra, S., Paparo, S. R., Antonelli, A. et al. (2019). Novel Therapies for Thyroid Autoimmune Diseases: an update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101366. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101366
- Fischer, A., Zimovetz, E., Ling, C., Esser, D., & Schoof, N. (2017). Humanistic and cost burden of systemic sclerosis: a review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 16(11), 1147-1154. doi.org/10.1016/j.autrev.2017.09.010
- Furst, D. E., Clarke, A. E., Fernandes, A. W., Bancroft, T., Greth, W., & Iorga, S. R. (2013). Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus*, 22(1), 99-105. doi.org/10.1177/0961203312463110
- Furst, D. E., Fernandes, A. W., Iorga, S. R., Greth, W., & Bancroft, T. (2012). Epidemiology of systemic sclerosis in a large US managed care population. *The Journal of rheumatology*, 39(4), 784-786. doi.org/10.3899/jrheum.111106
- Furue, M., Mitoma, C., Mitoma, H., Tsuji, G., Chiba, T., Nakahara, T., Kadono, T. et al. (2017). Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunologic research*, 65(4), 790-797. doi.org/10.1007/s12026-017-8926-y
- Gan, M. J., Albanese-O'Neill, A., & Haller, M. J. (2012). Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Current problems*

in *pediatric and adolescent health care*, 42(10), 269-291. doi.org/10.1016/j.cppeds.2012.07.002

Generali, E., & Selmi, C. (2019). Geoepidemiology of Autoimmune Diseases. In *Mosaic of Autoimmunity*, 217-227. Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00022-0

Gergianaki, I., Bortoluzzi, A., & Bertsias, G. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 188-205. doi.org/10.1016/j.berh.2018.09.004

Gershwin, L. J. (2018). Current and newly emerging autoimmune diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 48(2), 323-338. doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.10.010

Ghasemi, N., Razavi, S., & Nikzad, E. (2017). Multiple sclerosis: pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, 19(1), 1. doi: 10.22074/cellj.2016.4867

Gibofsky, A. (2012). Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *The American journal of managed care*, 18(13), 295-302. PMID:23327517

Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. J. G. M. (2019). Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). doi: 10.1038/s41572-019-0079-y.

Grant, C. R., Liberal, R., Mieli-Vergani, G., Vergani, D., & Longhi, M. S. (2015). Regulatory T-cells in autoimmune diseases: Challenges, controversies and yet-unanswered questions. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 105-116. doi:10.1016/j.autrev.2014.10.012

Gualtierotti, R., Artusi, C., Vannucchi, G. M., Campi, I., Persani, L., & Meroni, P. L. (2019). Hormones and Autoimmunity. In *Mosaic of Autoimmunity*, 181-190. Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00019-0

Guillemin, F., Saraux, A., Guggenbuhl, P., Roux, C. H., Fardellone, P., Le Bihan, E., Juvin, R. et al. (2005). Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(10), 1427-1430. doi.org/10.1136/ard.2004.029199

- Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*, 6(1), 1-14. doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9
- Hartung, H. P., Graf, J., Aktas, O., Mares, J., & Barnett, M. H. (2019). Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017—continuity and change. *Current opinion in neurology*, 32(3), 327-337. doi: 10.1097/WCO.0000000000000699
- Hayter, S. M., & Cook, M. C. (2012). Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(10), 754-765. doi:10.1016/j.autrev.2012.02.001
- Hermansen, M. L. F., Lindhardsen, J., Torp-Pedersen, C., Faurschou, M., & Jacobsen, S. (2016). Incidence of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in Denmark: a nationwide cohort study. *The Journal of rheumatology*, 43(7), 1335-1339. doi.org/10.3899/jrheum.151221
- Hillion, S., Arleevskaya, M. I., Blanco, P., Bordron, A., Brooks, W. H., Cesbron, J. Y., Renaudineau, Y. (2019). The innate part of the adaptive immune system. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 1-4. doi.org/10.1007/s12016-019-08740-1
- Ho, C. T. K., Mok, C. C., Cheung, T. T., Kwok, K. Y., & Yip, R. M. L. (2019). Management of rheumatoid arthritis: 2019 updated consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clinical rheumatology*, 1-20. doi.org/10.1007/s10067-019-04761-5
- Hoffman, W., Lakkis, F. G., & Chalasani, G. (2016). B cells, antibodies, and more. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(1), 137-154. doi.org/10.2215/CJN.09430915
- Holstiege, J., Steffen, A., Goffrier, B., & Bätzing, J. (2017). Epidemiology of multiple sclerosis a population-based, Germany-wide study. *Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht*, (17/09). doi:10.20364/VA-17.09
- Hunter, T. M., Boytsov, N. N., Zhang, X., Schroeder, K., Michaud, K., & Araujo, A. B. (2017). Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in

healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatology international*, 37(9), 1551-1557. doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1

Ingegnoli, F., Ughi, N., & Mihai, C. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(2), 223-240. doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005

Janež, A., Guja, C., Mitrakou, A., Lalic, N., Tankova, T., Czupryniak, L., Smircic-Duvnjak, L. et al. (2020). Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Therapy*, 1-23. doi.org/10.1007/s13300-019-00743-7

Katsarou, A., Gudbjörnsdottir, S., Rawshani, A. et al. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17. doi.org/10.1038/nrdp.2017.16

Kaufmann, S. H. E. (2019). Immunology's Coming of Age. *Frontiers in Immunology*, 10, 13. doi:10.3389/fimmu.2019.00684

Khorramdelazad, H., Bagheri, V., Hassanshahi, G., Zeinali, M., & Vakilian, A. (2016). New insights into the role of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) in the pathophysiology of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*, 290, 70-75. doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.021

Kim, J. K., Shin, Y. J., Ha, L. J., Kim, D. H., & Kim, D. H. (2019). Unraveling the Mechanobiology of the Immune System. *Advanced healthcare materials*, 8(4), 1801332. doi.org/10.1002/adhm.201801332

Koutsouraki, E., Costa, V., & Baloyannis, S. (2010). Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International review of psychiatry*, 22(1), 2-13. doi.org/10.3109/09540261003589216

Kucharz, E. J., & Kopeć-Mędreń, M. (2017). Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med*, 26(5), 875-880. doi:10.17219/acem/64334

Kuhn, A., Bonsmann, G., Anders, H. J., Herzer, P., Tenbrock, K., & Schneider, M. (2015). The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(25), 423. doi:10.3238/arztebl.2015.0423

- Kumar, P., Saini, S., Khan, S., Lele, S. S., & Prabhakar, B. S. (2019). Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cellular Immunology*, 339, 41-49. doi:10.1016/j.cellimm.2018.09.008
- Lavrnjic, D., Basta, I., Rakocevic-Stojanovic, V., Stevic, Z., Peric, S., Nikolic, A., Pekmezovic, T. et al. (2013). Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979–2008. *Neuroepidemiology*, 40(3), 190-194. doi.org/10.1159/000342777
- Lerner, A., Jeremias, P., & Matthias, T. (2015). The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. *International Journal of Celiac Diseases*, 3, 151-155. doi:10.12691/ijcd-3-4-8
- Lewis, D. E., & Blutt, S. E. (2019). Organization of the immune system. In *Clinical Immunology*, 9-38. e11. Elsevier. doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00002-8
- Li, L., Jick, S., Breitenstein, S., & Michel, A. (2016). Prevalence of diabetes and diabetic nephropathy in a large US commercially insured pediatric population, 2002–2013. *Diabetes care*, 39(2), 278-284. doi.org/10.2337/dc15-1710
- Li, S., Gong, T., Peng, Y., Nieman, K. M., & Gilbertson, D. T. (2020). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus and associated outcomes in the 2009–2016 US Medicare population. *Lupus*, 29(1), 15-26. doi.org/10.1177/0961203319888691
- Li, Y., Peng, Y., & Yang, H. (2019). Serological diagnosis of myasthenia gravis and its clinical significance. *Ann Transl Med* 2019. doi:10.21037/29798
- Lind, M., Polonsky, W., Hirsch, I. et al. (2017). Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA*, 317(4), 379-387. doi:10.1001/jama.2016.19976
- Long, H., Yin, H., Wang, L., Gershwin, M. E., & Lu, Q. (2016). The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 74, 118-138. doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.020

- Lopomo, A., & Berrih-Aknin, S. (2017). Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 169. doi.org/10.3389/fendo.2017.00169
- Maciel, G., Crowson, C. S., Matteson, E. L., & Cornec, D. (2017). Incidence and mortality of physician-diagnosed primary sjögren syndrome: time trends over a 40-year period in a population-based US cohort. In *Mayo Clinic Proceedings*, 92(5), 734-743. Elsevier. doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.01.020
- Maciel, G., Crowson, C. S., Matteson, E. L., & Cornec, D. (2017). Prevalence of primary Sjögren's syndrome in a US population-based cohort. *Arthritis care & research*, 69(10), 1612-1616. doi.org/10.1002/acr.23173
- Maddison, P., Ambrose, P. A., Sadalage, G., & Vincent, A. (2019). A Prospective Study of the Incidence of Myasthenia Gravis in the East Midlands of England. *Neuroepidemiology*, 53(1-2), 93-99. doi.org/10.1159/000500268
- Maldini, C., Seror, R., Fain, O., Dhote, R., Amoura, Z., De Bandt, M., Lhote, F. et al. (2014). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in a French multiracial/multiethnic area. *Arthritis care & research*, 66(3), 454-463. doi.org/10.1002/acr.22115
- Mantegazza, R., & Cavalcante, P. (2019). Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Current opinion in rheumatology*, 31(6), 623-633. doi: 10.1097/BOR.0000000000000647
- Mastrandrea, L. D. (2015). An overview of organ-specific autoimmune diseases including immunotherapy. *Immunological investigations*, 44(8), 803-816. doi.org/10.3109/08820139.2015.1099409
- Marie, I. (2019). Systemic sclerosis and exposure to heavy metals. *Autoimmunity reviews*, 18(1), 62-72. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.11.001
- Marigliano, M., Tadiotto, E., Morandi, A., Sabbion, A., Contreas, G., Avossa, F., Maffei, C. et al. (2015). Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in the pediatric population in Veneto Region, Italy. *Diabetes research and clinical practice*, 107(3), e19-e21. doi.org/10.1016/j.diabres.2014.12.009

- Martinka, I., Fulova, M., Spalekova, M., & Spalek, P. (2018). Epidemiology of myasthenia gravis in Slovakia in the years 1977–2015. *Neuroepidemiology*, 50(3-4), 153-159. doi.org/10.1159/000487886
- Mayr, W. T., Pittock, S. J., McClelland, R. L., Jorgensen, N. W., Noseworthy, J. H., & Rodriguez, M. (2003). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985–2000. *Neurology*, 61(10), 1373-1377. doi.org/10.1212/01.WNL.0000094316.90240.EB
- Mazzone, R., Zwergel, C., Articoerythematosus, M., Taurone, S., Ralli, M., Greco, A., & Mai, A. (2019). The emerging role of epigenetics in human autoimmune disorders. *Clinical epigenetics*, 11(1), 1-15. doi.org/10.1186/s13148-019-0632-2
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 389(10086), 2328-2337. doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1
- Melissaropoulos, K., Kraniotis, P., Bogdanos, D., Dimitroulas, T., Sakkas, L., & Daoussis, D. (2019). Targeting very early systemic sclerosis: a case-based review. *Rheumatology international*, 39(11), 1961-1970. doi.org/10.1007/s00296-019-04357-x
- Mincer, D. L., & Jialal, I. (2020). Hashimoto thyroiditis. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. PMID: 29083758
- Mohamed, A., Chen, Y., Wu, H., Liao, J., Cheng, B., & Lu, Q. (2019). Therapeutic advances in the treatment of SLE. *International immunopharmacology*, 72, 218-223. doi.org/10.1016/j.intimp.2019.03.010
- Mohr, A., Atif, M., Balderas, R., Gorochoy, G., & Miyara, M. (2019). The role of FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune and inflammatory diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 197, 11-62. doi.org/10.1111/cei.13288
- Monaco, A. L., Bruschi, M., La Corte, R., Volpinari, S., & Trotta, F. (2011). Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*, 29(65), 10-14. PMID:21586212

- Mukharesh, L., & Kaminski, H. J. (2019). A Neurologist's Perspective on Understanding Myasthenia Gravis: Clinical Perspectives of Etiologic Factors, Diagnosis, and Preoperative Treatment. *Thoracic surgery clinics*, 29(2), 133-141. doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.12.002
- Munetón, G. A. (2015). La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev. colomb. reumatol*, 22(3) 145-147. doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.09.001
- Murakami, K., & Mimori, T. (2019). Recent Advances in Research Regarding Autoantibodies in Connective Tissue Diseases and Related Disorders. *Internal Medicine*, 58(1), 5-14. doi:10.2169/internalmedicine.1423-18
- Nakken, B., Papp, G., Bosnes, V., Zeher, M., Nagy, G., & Szodoray, P. (2017). Biomarkers for rheumatoid arthritis: from molecular processes to diagnostic applications-current concepts and future perspectives. *Immunology letters*, 189, 13-18. doi.org/10.1016/j.imlet.2017.05.010
- Národní zdravotnický informační systém (2016). *Stručný přehled činnosti oboru diabetologie a endokrinologie za období 2007–2015*. Dostupné z https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/NZIS_REPORT_c_K1_09_16_A004diabet_endokrin.pdf?fbclid=IwAR21hreRGqOY4QDebtumw5-duGTGHojGq6OXknQGrLY-NPM9M09pUkK5ltM
- Neovius, M., Simard, J. F., Askling, J., & ARTIS Study Group. (2011). Nationwide prevalence of rheumatoid arthritis and penetration of disease-modifying drugs in Sweden. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(4), 624-629. doi.org/10.1136/ard.2010.133371
- Netea, M. G., Schlitzer, A., Placek, K., Joosten, L. A., & Schultze, J. L. (2019). Innate and adaptive immune memory: an evolutionary continuum in the host's response to pathogens. *Cell host & microbe*, 25(1), 13-26. doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006
- Nourbakhsh, B., & Mowry, E. M. (2019). Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(3), 596-610. doi:10.1212/CON.0000000000000725
- Nutt, S. L., & Huntington, N. D. (2019). Cytotoxic T Lymphocytes and Natural Killer Cells. *In Clinical Immunology*, 247-259. doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00017-X

- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*, 7(1), R38-R46. doi.org/10.1530/EC-17-0347
- Patel, R., & Shahane, A. (2014). The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical epidemiology*, 6, 247. doi:10.2147/CLEP.S47399
- Patterson, C. C., Harjutsalo, V., Rosenbauer, J. et al. (2019). Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989–2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia*, 62(3), 408-417. doi.org/10.1007/s00125-018-4763-3
- Patti, F., Caserta, C., Colandonio, S., Iudica, M. L., Maimone, D., Fermo, S. L., Vanacore, N. et al. (2019). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Biancavilla. *Neuroepidemiology*, 53(1-2), 108-114. doi.org/10.1159/000500600
- Perricone, C., & Shoenfeld, Y. (2019). The Novel Aspects on the Mosaic of Autoimmunity. In *Mosaic of Autoimmunity*, 7-11. Academic Press. doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00002-5
- Peterson, E. J., & Maltzman, J. S. (2019). T-cell activation and tolerance. In *Clinical Immunology*, 183-196. doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00012-0
- Phillips, L. H. (2003). The epidemiology of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 998(1), 407-412. doi.org/10.1196/annals.1254.053
- Phillips, W. D., & Vincent, A. (2016). Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research*, 5, 1513. doi: 10.12688/f1000research.8206.1
- Piffaretti, C., Mandereau-Bruno, L., Guilmin-Crepon, S., Choleau, C., Coutant, R., & Fosse-Edorh, S. (2019). Trends in childhood type 1 diabetes incidence in France, 2010–2015. *Diabetes research and clinical practice*, 149, 200-207. doi.org/10.1016/j.diabres.2018.11.005

- Pilli, D., Zou, A., Tea, F., Dale, R. C., & Brilot, F. (2017). Expanding Role of T Cells in Human Autoimmune Diseases of the Central Nervous System. *Frontiers in Immunology*, 8. doi:10.3389/fimmu.2017.00652
- Pons-Estel, G. J., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert review of clinical immunology*, 13(8), 799-814. doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327352
- Popperud, T. H., Boldingh, M. I., Brunborg, C., Faiz, K. W., Heldal, A. T., Maniaol, A. H., Kerty, E. et al. (2017). Juvenile myasthenia gravis in Norway: a nationwide epidemiological study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(2), 312-317. doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.09.001
- Psianou, K., Panagoulas, I., Papanastasiou, A. D., de Lastic, A. L., Rodi, M., Spantidea, P. I. & Mouzaki, A. (2018). Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity reviews*, 17(10), 1053-1064. doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.005
- Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, R. (2015). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(11), 1983-1989. doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375
- Quinlivan, A., Ross, L., & Proudman, S. (2020). Systemic sclerosis: Advances towards stratified medicine. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 101469. doi.org/10.1016/j.berh.2019.101469
- Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Antonelli, A. et al. (2019). Hashimotos' Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101367. doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367
- Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 34-44. doi.org/10.1017/S0029665118001192

- Redondo, M. J., Steck, A. K., & Pugliese, A. (2018). Genetics of type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*, 19(3), 346-353. doi.org/10.1111/pedi.12597
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(1), 136-141. doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334
- Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*, 56(11), 1945-1961. doi.org/10.1093/rheumatology/kex260
- Rodríguez, L. A. G., González-Pérez, A., Michel, A., & Sáez, M. E. (2019). Contemporary epidemiology of systemic sclerosis: A population-based cohort study in the United Kingdom. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, 49(1), 105-111. WB Saunders. doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.11.002
- Romi, F., Hong, Y., & Gilhus, N. E. (2017). Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Current opinion in immunology*, 49, 9-13. doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.006
- Rosenblum, M. D., Remedios, K. A., & Abbas, A. K. (2015). Mechanisms of human autoimmunity. *Journal of Clinical Investigation*, 125(6), 2228-2233. doi:10.1172/jci78088
- Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M. A., Collins, G. et al. (2019). Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the rheumatic diseases*, 78(11), 1463-1471. doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920
- Salhofer-Polanyi, S., Cetin, H., Leutmezer, F., Baumgartner, A., Blechinger, S., Dal-Bianco, A., Leitner-Bohn, D. et al. (2017). Epidemiology of multiple sclerosis in Austria. *Neuroepidemiology*, 49(1-2), 40-44. doi.org/10.1159/000479696
- Santos, E., Coutinho, E., Moreira, I., Silva, A. M., Lopes, D., Costa, H., Branco, M. C. et al. (2016). Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates

and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & nerve*, 54(3), 413-421. doi.org/10.1002/mus.25068

Schett, G. (2017). Autoimmunity as a trigger for structural bone damage in rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*, 27(2), 193-197. doi.org/10.1080/14397595.2016.1265907

Sharabi, A., & Tsokos, G. C. (2020). T cell metabolism: new insights in systemic lupus erythematosus pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, 16, 100-112. doi.org/10.1038/s41584-019-0356-x

Shen, L., & Suresh, L. (2017). Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology*, 182, 24-29. doi.org/10.1016/j.clim.2017.03.017

Shull, C., Hoyle, B., Iannotta, C., Fletcher, E., Curan, M., & Cipollone, V. (2020). A current understanding of multiple sclerosis. *Journal of the American Academy of PAs*, 33(2), 19-23. doi: 10.1097/01.JAA.0000651716.72042.21

Sipilä, J. O., Soilu-Hänninen, M., Rautava, P., & Kytö, V. (2019). Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004–2014: A retrospective national registry study. *Journal of the neurological sciences*, 407, 116520. doi.org/10.1016/j.jns.2019.116520

Sisó-Almirall, A., Kostov, B., Martínez-Carbonell, E., Brito-Zerón, P., Ramirez, P. B., Acar-Denizli, N., Ramos-Casals, M. et al. (2020). The prevalence of 78 autoimmune diseases in Catalonia (MASCAT-PADRIS Big Data Project). *Autoimmunity reviews*, 19(2), 102448. doi:10.1016/j.autrev.2019.102448

Smith, H. R., Brown, A. (2020). Rheumatoid Arthritis. In *Medscape*. America College of Rheumatology. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/331715-overview>

Sompayrac, L. M. (2019). *How the immune system works*. Wiley-Blackwell. ISBN: 978-1-119-54220-9

Souto, E. B., Lima, B., Campos, J. R., Martins-Gomes, C., Souto, S. B., & Silva, A. M. (2019). Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies. *Journal of neuroimmunology*, 337, 577080. doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577080

- Staii, A., Mirocha, S., Todorova-Koteva, K., Glinberg, S., & Jaume, J. C. (2010). Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid research*, 3(1), 11. doi.org/10.1186/1756-6614-3-11
- Stefanski, A. L., Tomiak, C., Pleyer, U., Dietrich, T., Burmester, G. R., & Dörner, T. (2017). The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(20), 354. doi:10.3238/arztebl.2017.0354
- Sullivan, D. (2018). Healthline: *Multiple Sclerosis: Facts, Statistics, and You*. Dostupné z <https://www.healthline.com/health/multiple-sclerosis/facts-statistics-infographic?fbclid=IwAR16ofV5EsSlsogSz1WL3jSJHnNBW8sIOo2sHGmyEdy8r1aWZIo64vFljZs#1>
- Szalecki, M., Wysocka-Mincewicz, M., Ramotowska, A., Mazur, A., Lisowicz, L., Beń-Skowronek, I., Jałowicz, I. et al. (2018). Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 34(2), e2962. doi.org/10.1002/dmrr.2962
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316. doi.org/10.1038/nrendo.2018.18
- Theodoropoulou, E., Alfredsson, L., Piehl, F., Marabita, F., & Jagodic, M. (2019). Different epigenetic clocks reflect distinct pathophysiological features of multiple sclerosis. *Epigenomics*, 11(12), 1429-1439. doi.org/10.2217/epi-2019-0102
- Tintore, M., Vidal-Jordana, A., & Sastre-Garriga, J. (2019). Treatment of multiple sclerosis—success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 53-58. doi.org/10.1038/s41582-018-0082-z
- Toubi, E., & Vadasz, Z. (2019). Think autoimmunity, breath autoimmunity, and learn autoimmunity. *Clinical Rheumatology*, 38, 1227–1230. doi:10.1007/s10067-019-04540-2
- Tzioufas, A. G., & Moutsopoulos, H. M. (2015). Sjögren's syndrome. In *European Handbook of Dermatological Treatments*, 883-889. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-662-45139-7_89

- Valesini, G., Gerardi, M. C., Iannuccelli, C., Pacucci, V. A., Pendolino, M., & Shoenfeld, Y. (2015). Citrullination and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, 14(6), 490-497. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.013
- Vivino, F. B. (2017). Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clinical Immunology*, 182, 48-54. doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005
- Vanderpump, M. P. (2019). Epidemiology of thyroid disorders. In *The Thyroid and Its Diseases*, 75-85. doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6_6
- Vivino, F., Bunya, V. Y., Massaro-Giordano, G., Johr, C. R., Giattino, S. L., Schorpion, A., Chiorini, J. A. et al. (2019). Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical immunology*, 81-121. doi:10.1016/j.clim.2019.04.009
- Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Campbell, J., Nelson, L., Langer-Gould, A., Marrie, R. A., Buka, S. et al. (2019). The prevalence of multiple sclerosis in the United States: a population-based healthcare database approach. In *Neurolog*, 92(10), e1029-e1040. doi:10.1212/WNL.00000000000007035
- Wallin, M. T., Culpepper, W. J., Nichols, E., Bhutta, Z. A., Gebrehiwot, T. T., Hay, S. I., Mokdad, A. H. et al. (2019). Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(3), 269-285. doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5
- Wang, L. F., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369-395. doi:10.1111/joim.12395
- Wemeau, J. L., Klein, M., Sadoul, J. L., Briet, C., & Vélâyoudom-Céphise, F. L. (2018). Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. In *Annales d'endocrinologie*, 79(6), 599-607. Elsevier Masson. doi.org/10.1016/j.ando.2018.09.002
- Yan, A. W. C., Cao, P. X., Heffernan, J. M., McVernon, J., Quinn, K. M., La Gruta, N. L., McCaw, J. M. (2017). Modelling cross-reactivity and memory in the cellular adaptive

immune response to influenza infection in the host. *Journal of Theoretical Biology*, 413, 34-49. doi:10.1016/j.jtbi.2016.11.008

Zhong, L., Pope, M., Shen, Y., Hernandez, J. J., & Wu, L. (2019). Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 22(12), 2096-2107. doi.org/10.1111/1756-185X.13716

Zieda, A., Ravina, K., Glazere, I., Pelcere, L., Naudina, M. S., Liepina, L., Leite, M. I. et al. (2018). A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *European journal of neurology*, 25(3), 519-526. doi.org/10.1111/ene.13535

Zinkernagel, R. M. (2005). Immunology and immunity against infection: General rules. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 184(1), 4-9. doi:10.1016/j.cam.2005.02.005

Zlatkovic-Svenda, M. I., Saraux, A., Tuncer, T., Dadoniene, J., Miltiniene, D., Gilgil, E., Guillemin, F. et al. (2016). FRI0558 Rheumatoid Arthritis Prevalence in Europe, A Eular-Endorsed Survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(2), 643. doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-eular.4940

Seznam grafů, obrázků a tabulek:

Graf 1. Prevalence autoimunitních onemocnění ve světě	47
Graf 2. Mapa prevalence autoimunitních onemocnění ve světě.....	47
Graf 3. Epidemiologie SLE v USA	49
Graf 4. Epidemiologie SLE ve Velké Británii.....	49
Graf 5. Epidemiologie SSc ve Velké Británii	54
Graf 6. Epidemiologie SSc v USA	54
Graf 7. Prevalence T1DM v Itálii	63
Graf 8. Prevalence T1DM v USA.....	63
Grafy 9. Výskyt T1DM mezi různými věkovými skupinami v ČR	65
Graf 10. Mortalita vybraných autoimunitních onemocnění v ČR	69
 Obrázek 1. Mapa prevalence MS ve světě	 60
 Tabulka 1. Prevalence autoimunitních onemocnění v Evropě	 44
Tabulka 2. Prevalence autoimunitních onemocnění v jižní a severní Evropě.....	45
Tabulka 3. Prevalence autoimunitních onemocnění v USA	46
Tabulka 4. Epidemiologie SLE	48
Tabulka 5. Epidemiologie RA	51
Tabulka 6. Epidemiologie SS	52
Tabulka 7. Epidemiologie SSc	53
Tabulka 8. Epidemiologie AITD	56
Tabulka 9. Epidemiologie AITD	56
Tabulka 10. Počet osob s MS v Evropě	58
Tabulka 11. Počet osob s MS ve světě.....	58
Tabulka 12. Epidemiologie MS	60
Tabulka 13. Epidemiologie T1DM.....	62
Tabulka 14. Epidemiologie MG	67
Tabulka 15. Mortalita vybraných autoimunitních onemocnění v ČR.....	69

Seznam použitých zkratek:

AIDs - autoimunitní onemocnění

ČSÚ – Český statistický úřad

ILCs - vrozené lymfoidní buňky

APCs - buňky prezentující antigen

DCs - dendritické buňky

MHC - hlavní histokompatibilní komplex

TCR - T-buněčný receptor

T_h - pomocné T-buňky

T_{reg} - regulační T-buňky

T_m - paměťové T-buňky

CTLs - cytotoxické T-buňky

BCR - B-buněčný receptor

pAPC - profesionální antigen prezentující buňky

IgM - imunoglobulin

T_{eff} - efektorové T-buňky

CTD - onemocnění pojivové tkáně

PM - polymyozitidy

DM - dermatomyozitidy

RA - revmatoidní artritida

SLE - systémový lupus erythematosus

MS - roztroušená skleróza

RRMS - relaps-remitentní typ roztroušené sklerózy

PPMS - primární progresivní typ roztroušené sklerózy

SPMS - sekundární progresivní typ roztroušené sklerózy

CIS - klinicky izolovaný syndrom

SS - Sjögrenův syndrom

pSS - primární Sjögrenův syndrom

sSS – sekundární Sjögrenův syndrom

SSc - systémová skleróza neboli systémová sklerodermie

lcSSc - omezená kožní systémová skleróza

dcSSc - difúzní kožní systémová skleróza

SSc-ILD - přidružené intersticiální plicní onemocnění

T1DM - diabetes mellitus 1. typu

TSH-R - receptor hormonu stimulujícího štítnou žlázu

TPO - peroxidáza štítné žlázy

Tg – tyreoglobulin

TRAb - protilátky proti receptoru štítné žlázy

TSH - tyreotropní hormon

TGAb - thyroglobulinové protilátky

TPOAb - protilátky thyroideální peroxidázy

AbTPO - protilátky proti tyreoidní peroxidáze

AITD - autoimunitní onemocnění štítné žlázy

GD - Gravesova choroba

HT - Hashimotova tyreoiditida

MG - myasthenia gravis

IPEX - imunitní syndrom dysregulace

HLA - lidský leukocytový antigen

IL23R - interleukin 23 receptor
IL2RA - interleukin-2 receptor alfa řetězce
HRT - hormonální substituční terapie
CPA - cyklofosfamid
MMF - mykofenolát mofetil
AZA - azathioprin
GWAS - genomové asociační studie
CRP - C-reaktivní protein
ESR - rychlost sedimentace erytrocytů
RF - revmatoidní faktor
ACPA - protilátky proti citrulinovaným proteinům
LDAS - nízká aktivita onemocnění
NSAID - nesteroidní protizánětlivé léky
DMARD - antirevmatické léky
TNF- α - faktor nádorové nekrózy alfa
IVIG - intravenózní imunoglobuliny
MMI - methimazol
PTU - propylthiouracil
L-T4 - levotyroxin sodný
GAD65 - 65 kDa dekarboxyláza kyseliny glutamové
IA2 - protein asociovaný s inzulinomem 2
ZNT8 - zinkový transportér 8
HbA1c - koncentrace glykovaného hemoglobinu
MRI - magnetická rezonance

CSF - mozkomíšní mok

DMT - terapie modifikující onemocnění

AChR - acetylcholinový receptor

MuSK - svalově specifická kináza

IgG – imunoglobulin G

EOM - slabost vnějších očních svalů

RIA - radioimunoanalýza

EMG - elektromyografie